Aus der Orthopädischen Klinik und -Poliklinik
der Freien Universität Berlin
(Oskar-Helene-Heim)
Direktor: Professor Dr. med. Alfred N. Witt

Die verschiedenen Formen der polytopen enchondralen Dysostosen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hannelore Kinder
aus Cottbus

1963

Aus der Orthopädischen Klinik und -Poliklinik
der Freien Universität Berlin
(Oskar-Helene-Heim)
Direktor: Professor Dr. med. Alfred N. Witt

Die verschiedenen Formen der polytopen enchondralen Dysostosen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hannelore Kinder
aus Cottbus

Dekan: Professor Dr. med. Bernhard Schmidt

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Fritz Hofmeister

Korreferent: Professor Dr. med. Alfred Witt

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 8. Oktober 1963

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung

B. Eigene Befunde

I. Progredi.nte Formen der enchondralen Ossifikationsstörungen

1. Störungen der Epiphysenverknöcherung

a. Morbus RIBBING

2. Störungen der Epi- und Metaphysenverknöcherung

a. Morbus PFAUNDLER-HURLER

b. Morbus MORQUIO

c. Sonderformen des dysostotischen Zwerg- beziehungsweise Minderwuchses

d. Leichtere Wachstumsstörungen

II. Chondrodystrophie - als kongenital manifeste Form

C. Differentialdiagnose

D. Ätiologie

E. Diskussion

F. Zusammenfassung

G. Literaturverzeichnis

A. Einleitung.

Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurde eine Vielzahl von Krankheitsbildern systematisierter Knorpelknochenerkrankungen im Sinne von epi- und metaphysären Ossifikationsstörungen mit und ohne Zwergwuchs unter den verschiedensten Namen beschrieben. 1934 erfolgte erstmalig von JANSEN die Vereinigung dieser vielfältigen Erkrankungsformen unter der Bezeichnung "Dysostosis enchondralis". Auch COCCHI (1950) versuchte in dem Terminus "polytope enchondrale Dysostosen" einen geeigneten Dachbegriff für die hier einzuordnenden Krankheitsbilder zu finden, der von MAU (1958) später definiert wurde als "unkomplizierte, im Charakter nicht tumorartige, schwere und leichte, metaphysär bis epiphysär gelegene, also enchondrale konstitutionell-erbliche Knorpelverknöcherungsstörungen des Skeletts". MAU (1958) reservierte den Überbegriff der "Dysostosis enchondralis" unter Erweiterung der bisherigen Begriffsfassung erstmalig für alle enchondralen Wachstumsstörungen einschließlich der klassischen Chondrodystrophie und schlägt als eventuelle neue Bezeichnung "Enchondrosen" vor.

Die Autoren waren immer wieder bestrebt, innerhalb dieses Oberbegriffes ein bestimmtes Ordnungsprinzip aufzustellen und einzelne Krankheitsbilder voneinander abzugrenzen. Doch die Einteilung in bestimmte gut umrissene Dysostosetypen wird erschwert durch die Polysymptomatik und Variabilität

dieser

dieser Erkrankungen. WIEDEMANN (1949) gewinnt in diesem Zusammenhang den Eindruck, als biete bei der "konstitutionellen enchondralen Dysostosis" fast jeder Fall beziehungsweise bei familiärem Auftreten fast jede Sippe ihre Besonderheiten und es würden dementsprechend immer mehr Krankheitstypen und Untertypen voneinander abzugrenzen sein.

Um die Einteilungsprinzipien zu vereinfachen, bemühte man sich, den Modus der Vererbung (COCCHI 1950) - dominant oder rezessiv - oder die Art der Veränderungen am Skelett beziehungsweise ihre Lokalisation - ob epi - oder metaphysär - zugrunde zu legen. Besonders MAU (1958) hat betont, daß es im Formenkreis der enchondralen Dysostosen mit schweren und leichteren Manifestationen erhebliche Unterschiede im Stärkegrad, in der Lokalisation, im Ablauf der Skelettveränderungen, dem Sitz der Erkrankung und auch in entwicklungsphysiologischer und erbbiologischer Grundlage gibt. MAU (1958) trennt im wesentlichen den metaphysären Typ als "Dysostosis enchondralis metaphysarea" - der hauptsächlich mit einer Störung des Längenwachstums einhergeht - von dem epiphysären Typ, dem sogenannten Wirbelsäulenzwerg - als "Dysostosis enchondralis epiphysarea". Daneben unterscheidet der Autor nach dem Stärkegrad der Prädilektion im Skelettbereich eine "Dysostosis epi-metaphysarea" beziehungsweise "Dysostosis meta-epiphysarea". MAU (1958) macht u.a. darauf

aufmerksam

aufmerksam, daß das Gros der Erkrankten alle Gradabstufungen aufweisen kann und schließlich über die "dysostotische Konstitution" den Übergang zum Normalen findet. Nach GREBE (1959) ist es noch nicht völlig zu übersehen, ob im Rahmen des Einteilungsschemas nach MAU (1958) eine Differenzierung in die verschiedenen Formen der Knorpelverknöcherungsstörungen mit vorwiegend metaphysärer, epiphysärer oder kombinierter Lokalisation immer möglich ist. WIEDEMANN spricht bereits 1949 wegen der vielen Übergangsformen gegen eine strenge röntgenologische Unterscheidung zwischen meta - und epiphysären Formen der enchondralen Dysostosis und eine diesbezügliche Lokalisation als Ordnungsprinzip. Er verlangt dagegen eine Trennung der verschiedenen Typen und Unterformen konstitutioneller enchondraler Dysostosen nach ihrem Gesamtbild, von dem der Röntgenbefund nur ein kleiner Teil ist. Als Ordnungsprinzip einer Systematik erscheint jedoch DIENSBERG (1959) am ehesten die Lokalisation gerechtfertigt.

Wir bemühten uns um eine Einteilung des Krankengutes von 26 Patienten nach dem klinischen und röntgenologischen Gesamtbild unter Berücksichtigung des Phänotypus. Eine Zuordnung zu der einen oder anderen bereits bekannten Dysostoseform ist heute bei einem gewissen Mindestalter des Kindes in ausgedehntem Maße möglich (URBAN 1955).

Grundsätzlich unterschieden wir bei den enchondralen

Dysostosen zwischen den "progredienten" und den "kongenital manifesten Formen". Unter den "progredienten Formen" sind die Knorpelverknöcherungsstörungen zu verstehen, die erst im Laufe der ersten Lebensjahre beobachtet werden und in der Wachstumsperiode besonders deutlich in Erscheinung treten. Nach der Pubertät ist hierbei gewöhnlich ein Stillstand der Ossifikationsstörungen zu beobachten. Bei diesen progredienten Formen kann ohne große Schwierigkeit (vgl.GREBE 1959) eine sogenannte "Kerngruppe" von bekannten Dysostosetypen mit relativ geringer Variationsbreite herausgestellt werden und läßt sich mehr oder weniger gut von anderen Formen abgrenzen. Hierzu gehören die reine Epiphysenstörung - als Morbus RIBBING - und der Morbus MORQUIO und PFAUNDLER-HURLER als Störungen der Epi- und Metaphysenverknöcherung.

Zwei unserer Patienten, die sich in keine der bekannten Typen einordnen ließen, zählen wir zur Gruppe der Sonderformen des dysostotischen Zwerg-beziehungsweise Minderwuchses in Anlehnung an NIERHOFF und HÜBNER (1956) und GREBE (1959). Letzterer diskutierte neben der MORQUIO- und PFAUNDLER-HURLER'schen Krankheit das Vorhandensein mehrerer systematisierter Skeletterkrankungen, die als Sonderformen des dysostotischen Zwergwuchses jeweils einen eigenen Biotypus darstellen sollen.

Ein Teil unserer Patienten war phänotypisch z.T.

bei

bei nur geringem Wachstumsdefizit fast unauffällig und von annähernd normalen Proportionen. Im Röntgenbild fanden sich jedoch mehr oder weniger stark ausgeprägte Ossifikationsstörungen im Sinne einer enchondralen Dysostosis mit Bevorzugung verschiedener Gelenke. Es erscheint angebracht, diese Krankheitsbilder unter der Bezeichnung "leichtere Wachstumsstörungen" zusammenzufassen.

In der zweiten Hauptgruppe - den "kongenital manifesten Formen" - beschreiben wir zwei Krankheitsbilder der Chondrodystrophie und diskutieren hierbei gleichzeitig ihren Unterschied zu den anderen Dysostosetypen. Wir betrachten somit nach der Anregung von MAU (1958) die Chondrodystrophie, die für diesen Autor den Unterbegriff für schwere, vorwiegend im metaphysären Wachstum gestörte klassische Fälle darstellt, unter dem Dachbegriff der Dysostosis enchondralis.

B. Eigene Befunde.

I. Progrediente Formen der enchondralen Ossifikationsstörungen.

1. Störung der Epiphysenverknöcherung.

a. Morbus RIBBING

LEHMANN (1929) berichtet bereits über Entwicklungsstörungen der Epiphysen und prägt den Begriff der "konstitutionell schwachen Epiphysen", während NILSONNE (1927) leichtere multiple Epiphysenstörungen mit vorwiegender Lokalisation an der Wirbelsäule bei einem Vater und zwei Söhnen unter der Bezeichnung "eigentümliche Wirbelkörperveränderungen mit familiärem Auftreten" beschreibt. Von RIBBING (1937) selbst werden pathologische Veränderungen der epiphysären Ossifikation bei sechs von vierzehn Geschwistern einer nordschwedischen Familie beobachtet, die er als "hereditäre, multiple Epiphysenstörungen" bezeichnet. Bisher sind außerdem jedoch ähnliche Krankheitsbilder unter den verschiedensten Termini veröffentlicht worden +). Bei der Führung dieses Krankheitsbildes als "Syndrom" finden außer RIBBING auch die Namen der Autoren LEHMANN und W.MÜLLER Berücksichtigung. Man spricht heute im Schrifttum nach der zeitlichen Reihenfolge ihrer Beobachtungen von einer "Proportionierten Form der enchondralen

Dysostosen

+) "Erbliche multiple Störung der Epiphysenverknöcherung" (W.MÜLLER 1939); "Dysplasia epiphysialis multiplex" (FAIRBANK 1947); "Multiple epiphyseal dysplasia " (WATT 1951/52); "Epiphyseal dysplasia" (JACKSON und Mitarb.1954).

Dysostosen vom Typ RIBBING-W.MÜLLER" (WEIL 1958; MATZEN 1959) oder auch vom "LEHMANN-RIBBING-MÜLLER Syndrom".

Nach WIEDEMANN (1949) wäre der Morbus RIBBING auf Grund röntgenologischer Befunde der Dysostosis MORQUIO zuzurechnen. Auch von COCCHI (1950) wird der Morbus RIBBING als leichte Erscheinungsform der MORQUIO'schen Krankheit aufgefaßt. Eine Trennung dieser beiden Krankheitsbilder ist jedoch möglich, wenn man die bevorzugt epiphysären Ossifikationsstörungen beim Morbus RIBBING im Sinne einer Dysostosis enchondralis epiphysarea und im Gegensatz hierzu die gleichzeitig vorhandenen metaphysären Veränderungen, verbunden mit Klein- oder Zwergwuchs und deutlichen Gelenkdeformitäten, bei der MORQUIO'schen Erkrankung betrachtet.

GREBE (1959) ist der Meinung, daß statt der Bezeichnung "Morbus RIBBING" ein übergeordneter Begriff wie z.B. "multiple Epiphysenstörungen" die differentialdiagnostisch wichtigen Symptome gegenüber den anderen Krankheitsbildern einfacher ausdrücken könnte.

Es scheint uns vorteilhaft, einige unserer Patienten mit vorwiegend epiphysären Ossifikationsstörungen unter dem Krankheitsbild der "Dysostosis enchondralis epiphysarea vom Typ Morbus RIBBING" zusammenzufasser. Da dieser Dysostosetyp hauptsächlich unter diesem Autorennamen im Schrifttum bekannt geworden ist, sollte er auch künftig in Zusammenhang mit dem

Hinweis

Hinweis auf die besondere epiphysäre Lokalisation dieser Erkrankung beibehalten werden.

Besprechung der Krankheitsfälle:

Fall	Name	Geschlecht	Alter	Größe
1	D.,T.	weiblich	4o Jahre	1,48 m
2	D.,U.	weiblich	14,5 Jahre	1,43 m
3	D.,K.	männlich	1o Jahre	1,21 m
4	D.,B.	männlich	8,5 Jahre	1,o8 m
5	S.,P.	männlich	13 Jahre	1,35 m

Es konnten fünf Patienten mit einer "Dysostosis enchondralis epiphysarea vom Typ Morbus RIBBING" untersucht werden. Drei der Patienten sind Geschwister, ein Mädchen im Alter von vierzehn (Fall 2; Abb.1) und zwei Knaben von zehn (Fall 3; Abb.2) und acht Jahren (Fall 4). Bei diesen Beobachtungen liegt eine nachgewiesene familiäre Erkrankung über fünf Generationen vor (Schema 1). Es war auch möglich, die vierzigjährige Mutter röntgenologisch zu untersuchen. Sie berichtete, ihr Großvater, Vater und Bruder wären "hüftkrank" und auch relativ klein gewesen. Die Körperlänge der Mutter (Fall 1) beträgt 1,48 m. Von Seiten des Vaters der erkrankten Geschwister liegen keine Besonderheiten in der Familienanamnese vor.

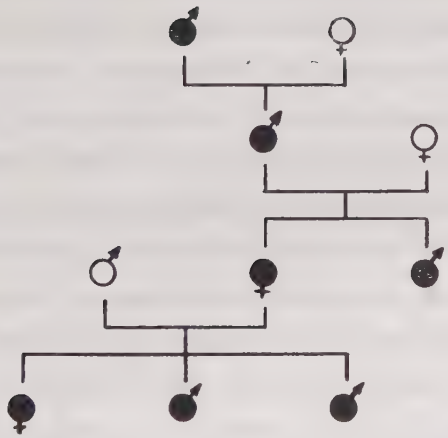
Im Gegensatz zu der hier offensichtlich vorliegenden

dominanten

Abb.1 D.,U.; 14 Jahre
(Fall 2). M. RIBBING.

Abb.3 S.,P.; 13 Jahre
(Fall 5). M. RIBBING.

Abb.2 D.,K.; 1o Jahre
(Fall 3). M. RIBBING.



Schema 1.

Erbschema über vier Generationen bei Morbus H[illegible] C.

♂♀ = erbgesund
♂♀ = vollausgebildetes Krankheitsbild

dominanten Vererbung dieser Erkrankung steht die Beobachtung von pathologischen Veränderungen der Epiphysen im Sinne einer enchondralen Dysostose bei einem dreizehnjährigen Knaben (Fall 5; Abb.3). In diesem Fall ist kein Hinweis für eine Vererbung gegeben. Es ist hier lediglich die etwas geringe Körpergröße der Mutter des Patienten erwähnenswert. Auch DIENSBERG (1959) berichtet von einem Patienten mit multiplen epiphysären Störungen, in dessen Familie ebenfalls keine Erkrankungen des Bewegungs- und Stützapparates vorliegen.

Über den Habitus der hier untersuchten Patienten bei der Geburt ist nichts Auffälliges bekannt +). Nach Angaben der Eltern war auch die statische Entwicklung nicht verzögert. Im Falle 2 und 3 wurde erstmalig zwischen dem dritten bis vierten und im Fall 4 im sechsten Lebensjahr ein leicht hinkender Gang mit schneller Ermüdbarkeit bei längerem Laufen festgestellt. Hierzu berichtet WEIL (1958), daß bereits im zweiten bis dritten Lebensjahr Schmerzen und Bewegungseinschränkungen in verschiedenen Gelenken auftreten können.

Der dreizehnjährige Knabe aus unauffälliger Familie (Fall 5) verhielt sich bis zu zehn Jahren völlig normal. Seit dieser Zeit klagt er jedoch über Schmerzen in beiden Hüftgelenken, die nicht nur beim Laufen, sondern auch in Ruhe auftreten. Auch CATEL (1944) beobachtet, daß ein Manifestwerden dieser Erkrankung manchmal erst nach dem zehnten

Lebensjahr

+) siehe auch RIBBING (1937); CATEL (1944); SEYS und WIESNER (1950); LOEBER (1956); WEIL (1958); MATZEN (1959) u.a.

Lebensjahr möglich ist. Nach RÖSSLER (1951) wird von den Patienten der Arzt ebenfalls erstmalig im frühen Schulalter wegen Hüftbeschwerden aufgesucht. Die Einweisung des von uns untersuchten dreizehnjährigen Knaben in die Klinik erfolgte unter dem Verdacht einer PERTHES'schen Erkrankung. Nach einer generalisierten Röntgenuntersuchung erscheint jedoch die Eingliederung zu einer Dysostosis enchondralis vom Typ Morbus RIBBING berechtigt, da auch in anderen Gelenken epiphysäre Ossifikationsstörungen nachzuweisen sind.

Alle unsere Patienten sind von altersentsprechender Intelligenz mit befriedigenden bis guten Schulleistungen. Ihr Phänotypus ist zunächst relativ unauffällig. Es besteht jedoch nach der Wachstumstabelle von ADAM bei den älteren Kindern ein Wachstumsdefizit von 12 bis 13 cm, das bei dem achtjährigen Knaben sogar 18 cm beträgt. Die Proportionen sind annähernd normal [+]. CATEL (1944) beobachtet dagegen auch gestörte Proportionen bei diesem Erkrankungstyp. Eine geringe Rumpfverkürzung läßt sich bei allen Kindern nachweisen, die bei dem jüngsten Knaben (Fall 4) besonders ausgeprägt ist.

Im Fall 3 sehen wir eine etwas quadratische Handform, während bei den anderen Patienten die Hände und Füße völlig unauffällig sind. Zwischen den Fingern und den Zehen besteht bei dem jüngsten Patienten (Fall 4) eine angedeutete

Schwimmhautbildung

[+] vgl. RIBBING (1937); ROSSI (1948); HOLLÄNDER (1952); LOEBER (1956) u.a.

Schwimmhautbildung. Ausgeprägte Deformierungen des Rumpfes und Fehlstellungen der Extremitäten können nicht beobachtet werden. Zwei Patienten zeigen eine zusammengesetzte Skoliose und einen einseitigen rechts- beziehungsweise linksseitigen Schulterblatthochstand, während sich eine geringe Brustkyphose (Fall 4) und Lendenlordose (Fall 2 und 4), Scapula alata und ein Beckenschiefstand ebenfalls nachweisen lassen.

In den Hüftgelenken ist nur eine geringe Einschränkung der Beweglichkeit in Form einer Abduktions- und teilweise leichter Rotationsbehinderung festzustellen, während der übrige Bewegungsapparat normale Funktionen besitzt. Gleiche Befunde stammen von LOEPER (1956).

Wie schon von ÖDMANN (1959) erwähnt wird, zeigt der Funktionszustand des Bewegungsapparates bei der klinischen Untersuchung auch bei unseren Patienten in keinem Fall die schweren Einschränkungen, wie sie nach den röntgenologischen Veränderungen zu erwarten wären.

Röntgenbefunde:

Schädel: Die Schädelaufnahmen bieten außer einer vorhandenen Turmschädelform (Fall 3) und einer Ober- und Unterkieferprognathie (Fall 5) keine Besonderheiten. Auch MAU (1958) berichtet, daß bei der Dysostosis enchondralis epiphysarea die Schädelform nur wenig von der Norm abweicht.

Wirbelsäule

Wirbelsäule: Auf den Wirbelsäulenaufnahmen wird allgemein eine geringe Skoliose mit ihrem Scheitelpunkt am dorsolumbalen Übergang festgestellt. Deutlicher ausgeprägt sind die Veränderungen im Fall 1, der Mutter der Geschwister. Hier besteht eine großbogige rechtskonvexe Lumbalskoliose mit linkskonvexer Gegenschwingung der mittleren und oberen Brustwirbelsäule. Nach TAU (1958) ist die Skoliose verschiedener Schweregrade typisch für die Dysostosis epiphysarea, während die lumbodorsale Kyphose bei der metaphysären Form der enchondralen Dysostose beobachtet wird.

Im Gegensatz zu den jungen Patienten sehen wir im Fall 1 eine vermehrte Lordose der unteren Lendenwirbelsäule, eine Kreuzbeinskoliose mit vermehrter Neigung des Os sacrum im Bereich des Promunturiums nach ventral und eine Zunahme der Brustkyphose.

Bei dem vierzehnjährigen Mädchen ist dagegen der Verlust der Brustkyphose und Lendenlordose auffällig.

Bei Betrachtung der Wirbelkörper ist allgemein eine Verschiebung des Höhenbreitenindex zugunsten der Breite mit besonderer Bevorzugung der Brustwirbelsäule festzustellen. Die Konturen der Grund- und Deckplatten lassen Unregelmäßigkeiten, vor allem im mittleren und unteren Bereich der Brustwirbelsäule, erkennen. Spondylotische Reaktionen des 12. Brustwirbelkörpers mit beginnender Randzackenbildung

der unteren

der unteren Lendenwirbelsäule sind bereits bei dem vierzehnjährigen Mädchen (Fall 2) vorhanden. Hier finden sich auch - bei den übrigen Fällen sonst nicht festzustellende - Konturunregelmäßigkeiten der Deck- und Grundplatten und Randleistenstörungen der Lendenwirbelkörper.

Die oberen und mittleren Brustwirbelkörper des dreizehnjährigen Knaben (Fall 5) lassen im dorsalen Abschnitt eine gewisse Einziehung mit einem anschließenden Übergang in eine leichte ovale Form bei unregelmäßigen Deckplatten und Randleistenstörungen erkennen, während die Lendenwirbelkörper fast unauffällig sind (Abb.4). WEIL (1958) beschreibt bei diesem Dysostosetyp ähnliche Wirbelkörperformen.

Im Bereich der Brustwirbelsäule können im Fall 5 ebenfalls verschmälerte Bandscheiben beobachtet werden. Als Nebenbefund sieht man eine Spina bifida (L_5/S_1), die nach MAU (1958) auf Grund ihres gehäuften Auftretens bei enchondralen Dysostosen eine im Sinne einer Kombinationskrankheit aufzufassende Begleiterscheinung darstellt.

Die Röntgenaufnahme des Falles 1 zeigt außer der bereits beschriebenen Verschiebung des Höhen-Breiten-Index spondylotische Reaktionen mit besonderer Lokalisation im Bereich der mittleren und oberen Brustwirbelsäule. Eine Bandscheibenverschmälerung ist vor allem zwischen D 8 und D 9 auffällig. Die Grund- und Deckplatten sind bei unscharfen

Konturen

Konturen der Wirbelkörper sklerotisch verändert.

Beckenübersicht: Am ausgeprägtesten zeigt die Röntgenaufnahme der Hüftgelenke epiphysäre Ossifikationsstörungen. MÜLLER (1939) hat auf Grund seiner Röntgenbefunde an der proximalen Femurepiphyse den Typ des muldenförmigen Epiphysendefektes, der niederen, aber scharf begrenzten Epiphyse und der Mikroepiphyse unterschieden +).

Die Beckenaufnahmen der drei Geschwister (Fall 2,3 und 4) zeigen ein annähernd ähnliches Bild mit symmetrischen Hüftgelenksveränderungen. Es ist neben einer Pfannendysplasie eine Coxa vara mit kurzen, plumpen Schenkelhälsen an beiden Hüftgelenken festzustellen. Der Gelenkspalt ist allgemein verbreitert. Die entrundeten Hüftköpfe lassen Nekrosen mit scholligem Zerfall erkennen, besonders bei den jüngsten Geschwistern (Fall 3 und 4: Abb.5 und 6). Bei dem vierzehnjährigen Mädchen (Fall 2) ist auf der rechten Seite nur der mittlere Bereich des Femurkopfes nekrotisch, während die linke Kopfkalotte insgesamt betroffen ist. Im Trochanter major sind Strukturunregelmäßigkeiten zu erkennen. Die Corticalis der Femurschäfte ist dagegen normal.

Im Fall 1 läßt sich bei der vierzigjährigen Patientin eine Arthrosis deformans nachweisen, die einem weitaus höheren Alter entsprechen würde. Es bestehen dabei beiderseitige Coxae varae mit kurzen, plumpen Schenkelhälsen. Die

hochsitzenden

+) vgl. SEYS und WIESNER (1950); LOEBER (1956) u.a.

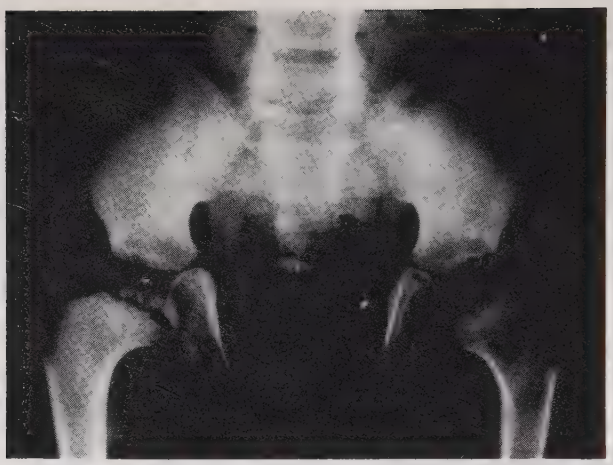


Abb.5 D.,K.:Mit 9 Jahren (Fall 3). Schwere Aufbaustörung beider Hüftköpfe.

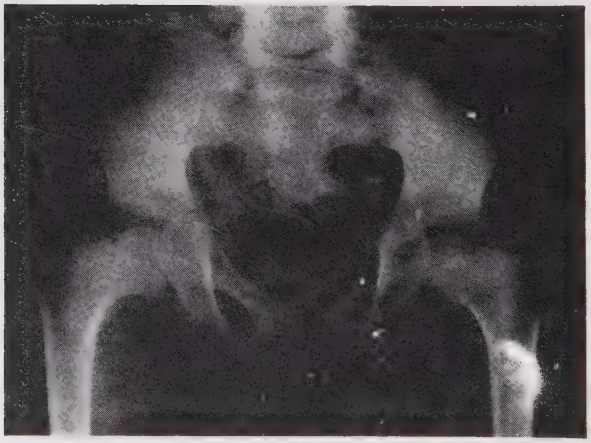


Abb.6 D.,K.:Mit 1o Jahren (Fall 3). Guter Aufbau der Hüftköpfe nach Behandlung im Rollengips.

Abb.4 S.,P.: 13 Jahre (Fall 5). Aufbaustörung, vorwiegend der Brustwirbelkörper.

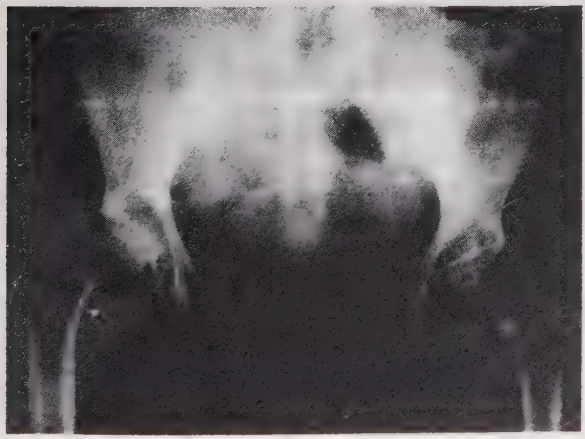


Abb. 7 D.,T.: 4o Jahre (Fall 1). Coxa vara mit Hüftkopfabflachung, Gelenkspaltverschmälerung und arthrotischen Veränderungen.

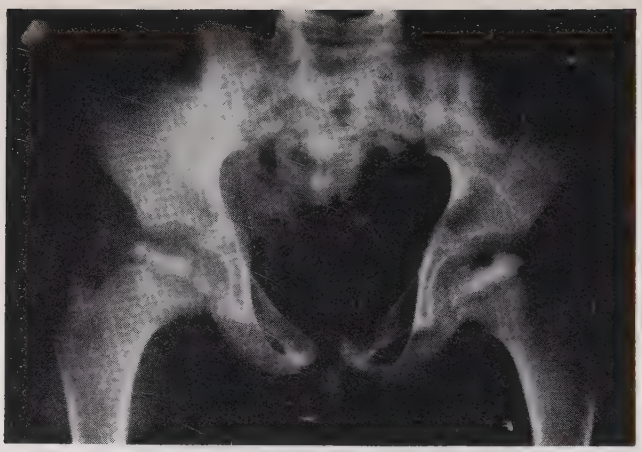


Abb.8 S.,P.: Mit 1o Jahren (Fall 5). Aufbaustörung beider Hüftköpfe mit muldenförmigem Defekt der linken Seite.

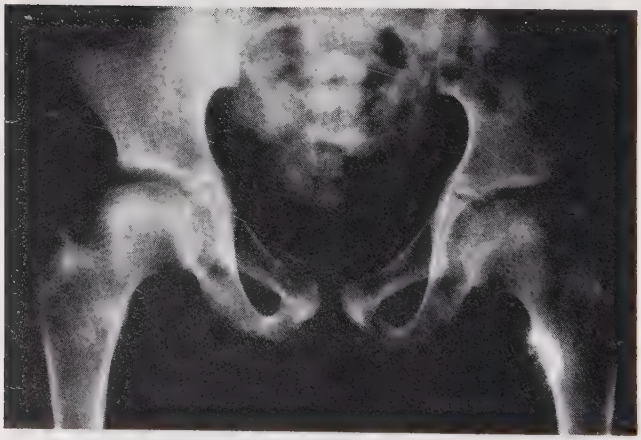


Abb. 9 S.,P.: Mit 13 Jahren (Fall 5). Aufbau der Hüftköpfe nach Behandlung im Gipsverband.

Trochanteren zeigen eine sogenannte "Hirtenstabform". An den abgeflachten und eiförmig deformierten Femurköpfen sind Cystenbildungen zu erkennen. Bei beiderseitiger Hüftpfannendysplasie finden sich spondylotische Zackenbildungen am oberen Pfannenrand. Der Gelenkspalt ist deutlich verschmälert (Abb.7). Der Bruder dieser Patientin zeigt fast identische röntgenologische Veränderungen an den Hüftgelenken.

Im Fall 5 sind auf der Beckenaufnahme im Alter von zehn Jahren ähnlich den zuletzt beschriebenen Befunden abgeflachte Hüftköpfe mit sklerotischen Nekrosen zu erkennen (Abb.8). Die Epiphyse der linken Seite zeigt einen deutlich ausgeprägten muldenförmigen Defekt, wie er auch von MÜLLER (1939) beschrieben wurde. Ebenso sind auch hier unscharfe Epiphysenlinien vorhanden. Im Gegensatz zu den anderen Befunden ist hier die Stellung der nur leicht verbreiterten Schenkelhälse unauffällig. Nach fast dreijähriger Behandlung läßt sich ein guter Aufbau der Hüftköpfe beider Seiten mit einer Höhenzunahme, Wiederherstellung normaler Strukturen und glatten Konturen erkennen. Auch der muldenförmige Knochendefekt im rechten Femurkopf hat sich jetzt vollständig regeneriert (Abb.9).

Knie- und Sprunggelenke: Die Knie- und Sprunggelenke unserer Patienten sind unauffällig. Verschiedene Autoren beschreiben jedoch auch in diesem Bereich unregelmäßige Ossifikation und Nebenkernbildungen bei diesem Krankheitsbild (WEIL 1958 u.a.).

Fußskelett

Fußskelett: Am Fußskelett ist außer etwas verkürzten und grazilen Metatarsalia im Fall 1 keine Besonderheit festzustellen.

Handskelett: Die Röntgenaufnahmen der Hände zeigen im Fall 3 kurze, plumpe Metacarpalia und einen Größenunterschied des Os lunatum beider Seiten, während bei den anderen Patienten ein normales Handskelett mit grazilen Knochen vorhanden ist.

Eine Reduktion der Carpalia mit einem Fehlen des Os lunatum wurde jedoch bei dem Einzelkind (Fall 5) im Alter von zehn Jahren beobachtet (MÜLLER 1939; LOEBER 1956). Ebenso waren die distalen Ulnaepiphysen nur reiskerngroß. Pseudoepiphysen konnten am Köpfchen des I. Metacarpus beider Seiten nachgewiesen werden (KLOPFER und STELZNER 1949; LOEBER 1956). Eine Röntgenaufnahme nach drei Jahren läßt dagegen die größen- und zahlenmäßige Reduktion der Carpalia völlig vermissen und man sieht ein unauffälliges Handskelett.

Ellenbogengelenk: Die Ellenbogengelenke sind ebenfalls bis auf eine Unschärfe in den Epiphysenlinien unauffällig.

Schultergelenke: Im Schultergelenk finden sich bei allen Patienten mehr oder weniger abgeflachte Humerusepiphysen mit relativ scharfer Begrenzung. Die Oberarmkopfkalotte des jüngsten Knaben (Fall 4) läßt jedoch eine deutlich aufgelockerte Struktur erkennen.

2. Störungen der Epi- und Metaphysenverknöcherung.

a. Morbus PFAUNDLER-HURLER

Innerhalb des Formenkreises der polytopen enchondralen Dysostosen versteht man heute unter der PFAUNDLER - HURLER'schen Erkrankung eine erbliche Thesaurismose verbunden mit einer Ossifikationsstörung.

Erstmalige Beobachtungen dieses Krankheitsbildes stammen von BERKHAHN (1907) und HÜNTER (1917). 1919 berichtet G.HURLER auf Veranlassung von v.PFAUNDLER über zwei Kinder, deren Erkrankung die Autorin als "Typ multipler Abartungen vorwiegend am Skelettsystem" bezeichnet. Analoge Fälle demonstrieren BINSWANGER und ULLRICH (1933) als "Dysostosis multiplex". Seit der Veröffentlichung ähnlicher Zustandsbilder mit Ossifikationsstörungen, Cornealtrübungen, Hepatosplenomegalie und Schwachsinn von ELLIS, SHELDON und CAPON (1936) hat sich, besonders in der angelsächsischen Literatur, die Bezeichnung "Gargoylismus" eingebürgert. Weitere Synonyme begegnen uns im Schrifttum als "Lipochondrodystrophie" (WILKINSON 1948), "HURLER'sche Erkrankung" und "dysostotische Idiotie" (HÄSSLER 1936).

LERI (1922) und VALENTIN (1937) beschreiben ein Krankheitsbild, das von ihnen "Pléonostéose familiale" genannt wird. Die Berechtigung der Eigenstellung dieses

Syndromes

Syndromes ist jedoch umstritten, und es ist wohl der Gruppe der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankungen zuzurechnen. So konnte auch anläßlich einer Nachuntersuchung des von VALENTIN demonstrierten Patienten durch GREBE, ULLRICH und WIEDEMANN eine Dysostosis vom Typ PFAUNDLER-HURLER diagnostiziert werden.

Besprechung der Krankheitsfälle:

Auf Grund ihres typischen Erscheinungsbildes können wir mit Sicherheit drei unserer Patienten in die Gruppe der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung einordnen. Es handelt sich dabei um zwei Mädchen im Alter von drei und fünfzehn Jahren und einen fünfjährigen Knaben (Abb. 1o).

Fall	Name	Geschlecht	Alter
6	S.,E.	weiblich	3 Jahre
7	S.,D.	männlich	5 Jahre
8	L.,U.	weiblich	15 Jahre

In der Familienanamnese findet sich nur bei dem Bruder des Vaters vom Fall 7 ein dysproportionierter Minderwuchs mit einem auffallend großen Kopf bei durchschnittlicher Intelligenz.

Wie auch schon von anderen Autoren +) beschrieben, ist bei dem dreijährigen Mädchen (Fall 6) das Zusammentreffen des Morbus

+) ELLIS, SHELDON und CARON (1936); ARIAS und GOSCINSKA (1959).

Abb.1o S.,E.; 3 Jahre (Fall 6)
M.PFAUNDLER-HURLER.

Morbus PFAUNDLER-HURLER mit einer Lues congenita bemerkenswert.

Phänotypisch sollen unsere drei Patienten nach normaler Geburt völlig unauffällig gewesen sein, entsprechend den Befunden von HURLER (1919) und WILDE (1954). Dagegen beobachteten verschiedene Autoren eine allgemeine Schädelvergrößerung oder eine Mißgestaltung des Kopfes bereits nach der Geburt +). Diese Tatsache wird auch vielfach als ein Beweis für die Manifestation pathologischer Merkmale der Erkrankung bereits während der Fetalzeit gewertet (ULLRICH 1943; AEGLER 1951). Aber nicht nur in Proportionen und Gestalt können besondere Merkmale beobachtet werden, sonders FAIRBANK (1949) stellte auch ein über der Norm liegendes Geburtsgewicht mit überdurchschnittlicher Größe der Kinder bei der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung fest.

Im Fall 8 wurde im Alter von zwei Jahren eine Wachstumsverzögerung mit beginnenden Thoraxdeformitäten, Pectus carinatum, Ausbildung einer dorsolumbalen Kyphose, Auftreibung der großen Gelenke und allmählicher Entwicklung von Genua valga bemerkt. Bei der jetzt dreijährigen Patientin (Fall 6) fällt seit dem ersten Lebensjahr eine zunehmende Schwäche des Kindes, verbunden mit übermäßigem Schädelwachstum, Vergröberung der Gesichtszüge, aufgeblähtes Abdomen und Beugekontrakturen der Knie-, Ellenbogen- und Fingergelenke auf

---

+) LIEBENAM (1938); ULLRICH (1943); FAIRBANK (1949); AEGLER (1951) u.a.

auf. Die Vorstellung des Falles 7 in der Klinik erfolgte wegen des seit dem zweiten Lebensjahr sistierenden Körperwachstums und des auffälligen Abdomens erst im Alter von fünf Jahren. Ausgeprägte Deformierungen bestehen in diesem Falle nicht.

Die statische Entwicklung bei den drei Patienten ist nach Aussage der Eltern verzögert gewesen. Im Fall 6 war ein selbständiges Sitzen, Stehen oder Laufen sogar mit drei Jahren noch völlig unmöglich. COCCHI (1950) fand bei seinen Untersuchungen für die Ausbildung typischer Symptome der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung ein Durchschnittsalter von 1 1/2 bis zu 3 Jahren, wobei er in den meisten Fällen die Manifestation in der Zeit des Gehenlernens feststellen konnte.

Nach Mitteilungen verschiedener Autoren kann die somatische und auch psychische Entwicklung einerseits a priori erschwert und verzögert sein. Andererseits ist die allgemeine Entwicklung meist zuerst annähernd normal. Nach diesem anfänglich gutem Gedeihen kommt es dann zu plötzlichen Rückbildungserscheinungen und die erlernten Funktionen können in umgekehrter Reihenfolge verloren gehen +).

Unsere Patienten zeigen rein äußerlich einige, in der Literatur für das Krankheitsbild des Morbus PFAUNDLER-HURLER als charakteristisch beschriebene gemeinsame Merkmale,

die bereits

+) ELLIS, SHELDON und CALON (1936); POTAGE und SKALA (1959).

die bereits phänotypisch eine begründete Abgrenzung gegenüber anderen Dysostosetypen ermöglichen. Als besonderes Charakteristikum dieser Erkrankung werden die sogenannte "Gargoylfratze" oder das "Wasserspeigesicht", die eingezogene Nasenwurzel, Exophthalmus, wulstige Lippen, ein großer, den Schultern dicht aufsitzender Kopf, psychische Symptome, großer Bauch mit Hepato- und Splenomegalie und Cornealtrübung beobachtet +). Auch bei unseren Patienten bestätigt sich die Beobachtung von WIEDEMANN (1949), daß die Patienten die Ähnlichkeit mit ihren Angehörigen verlieren und sich untereinander stärker gleichen als ihren nächsten Verwandten.

Dabei ist es oft der Fall, daß die Ausprägung der Symptome unterschiedliche Grade erreicht oder einzelne Merkmale ganz fehlen.

Ein typisches Gargoylgesicht zeigen die untersuchten Mädchen (Fall 6 und 8), während bei dem Knaben nur allgemein vergröberte Gesichtszüge auffallen (CARLISLE und GOOD 1960). COCCHI (1950) gibt für 1/5 der Fälle bei der HURLER-HURLER'schen Erkrankung normale Gesichtszüge an.

Durch Spaltlampenuntersuchungen können bei beiden Mädchen (Fall 6 und 8) diffuse Cornealtrübungen festgestellt werden, die unsere Diagnose besonders unterstützen. Bei dem Knaben lassen sich keine Hornhautveränderungen nachweisen (Fall 7).

+) HURLER (1919); LIEBENAM (1938); ULRICH (1943); CATEL (1944); FAIRBANK (1945); COCCHI (1950); MENGEL (1951); ANGLER (1951); WILDI (1954); U BEN (1956) u.a.

Deutliche Herabsetzung der geistigen Qualitäten finden wir nur bei der jüngsten Patientin (Fall 6). Dieses Kind zeigt eine hochgradige Apathie und seine Bewegungen sind bei ausdruckslosem Mienenspiel langsam und schwerfällig. Die Sprache besteht nur aus einem unverständlichen Lallen. Die geistige Entwicklung der anderen Kinder ist dagegen fast altersgemäß. Wenn auch bei der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung die geistige Rückständigkeit nur selten fehlt, so beobachteten dennoch einige Autoren, entsprechend unseren Befunden, einen normalen Intellekt [+].

Im Gegensatz zu anderen Dysostosetypen werden bei dem Morbus PFAUNDLER-HURLER als fakultative Symptome Umbilical-, Inguinalhernien, Rektusdiastasen [++], Schwerhörigkeit oder Taubheit [+++], Hypertrichose und Uhrglasnägel beschrieben. In unserem Krankengut kann im Fall 6 eine Umbilicalhernie in Verbindung mit Schwerhörigkeit und Uhrglasnägeln, im Fall 7 eine Rektusdiastase und bei dem ältesten Mädchen (Fall 8) eine progrediente Innenohrschwerhörigkeit festgestellt werden. Eine Hypertrichose, nach ULLRICH (1943) als eine "abnorme Stirn- und Lippenbehaarung mit einem, besonders an Rücken und Oberarmen anzutreffenden dunklen Lanugopelz" auftretend, ist bei unseren Patienten nicht festzustellen. Sie zeigen als gemeinsames Merkmal einen Minderwuchs mit einem Wachstumsdefizit bis zu 2o cm. In der Literatur werden

nur

[+] BRACHER (1933); LIEBENAM (1938); FAIRBANK (1940); AEGLER (1951); MENGER (1951); ULLRICH und WIEDEMANN (1953) u.a.

[++] HURLER (1919); BINSWANGER und ULLRICH (1933); WAGNER (1951) WILDEMANN (1951); WILDI (1954) u.a.

[+++] HURLER (1919); POTAUS und SKALA (1959) u.a.

nur selten eine fast normale Körpergröße bei der PFAUNDLER - HURLER'schen Erkrankung beschrieben +).

Der Rumpf, besonders der Thorax, wirkt bei allen unseren Patienten gedrungen. Mehr oder weniger stark ist in allen Fällen ein Pectus carinatum vorhanden. Eine lumbodorsale Kyphose kann dabei einmal im Fall 6 und einmal im Fall 8 in Verbindung mit einer Skoliose der Brustwirbelsäule beobachtet werden.

Im Fall 6 und 8 bestehen relativ kurze obere Extremitäten mit einem besonderem Defizit der Oberarme bei ausreichender Länge der unteren Extremitäten, während im Fall 7 alle Extremitäten der Rumpflänge annähernd angepaßt sind.

Die Hände zeigen bei allen drei Patienten Tatzenform mit auffällig plumpen Phalangen. Beugekontrakturen der distalen Interphalangealgelenke sind besonders im Fall 6 ausgeprägt. Wir finden bei unserer fünfjährigen Patientin die auch von HURLE (1919), CATEL (1944) und WILLMANN (1949) beschriebene Überbeweglichkeit der Handgelenke.

Bewegungseinschränkungen bestanden vor allem in ungenügender Streckfähigkeit, die durch vorhandene Kontrakturen der Schulter-, Ellenbogen- und Kniegelenke verursacht wurde. AEGLER (1951) spricht von einer für die PFAUNDLER-HURLER'sche Erkrankung obligatorischen Bewegungseinschränkung. Die dabei vorhandene abnorme Rigidität der Fascien und

Bänder

+) COCCHI (1950); MENGLE (1951); ULLRICH und WIEDEMANN (1951); DAVID (1954) u.a.

Bänder mit Verfilzung des periarticulären Gewebes führt zu dem etwas unglücklich gewählten Ausdruck "Dysdesmose-Syndrom". Als begleitende Deformitäten finden wir in Fall 6 und Fall 8 Knickplattfüße, die bei der ältesten Patientin in Verbindung mit ausgeprägten Genua valga vorhanden sind.

Röntgenbefunde:

Röntgenologisch sind besonders die Veränderungen des Schädels, der Hände, Wirbelsäule, Hüft- und Kniegelenke zubetrachten, die innerhalb unseres Krankengutes ähnliche Erscheinungen - aber teilweise auch erhebliche Unterschiede zeigen.

Schädel: Veränderungen der Sella im Sinne einer Schalen- oder Schuhform (ULLRICH 1943) werden von den verschiedenen Autoren fast bei jeder PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung angegeben. Eine Schüssel- und Schuhform der Sella können wir in Fall 6 und Fall 7 beobachten, während sich in Fall 8 keine pathologische Sellaveränderung nachweisen läßt. Dieser seltene Befund würde den Beobachtungen von LIEBENAM (1938) und FAIRBANK (1949) entsprechen. Im Verhältnis zum Gesichtsschädel ist allgemein eine Vergrößerung des Hirnschädels auffällig. Im Fall 6 und Fall 8 besteht eine Ober- und Unterkieferprognathie.

Wirbelsäule

Wirbelsäule: Jeder Patient hat eine andere, von der Norm abweichende Wirbelkörperform. Während die Wirbelkörper bei dem dreijährigen Mädchen (Fall 6) in ihrer Höhe nicht auffällig beeinträchtigt sind, so zeigen sie sich doch mit leicht bikonvexer Form insgesamt verkürzt. Am 3. und 4. Lendenwirbelkörper sehen wir an der ventralen Fläche des cranialen Anteils eine Ausspaarung, so daß eine angedeutete Angelhakenform resultiert. Die Konturen der oberen und unteren Deckplatten sind nur im mittleren und unteren Bereich der Brustwirbelsäule unregelmäßig und erscheinen "ausgefranst". Entsprechend der Wirbelkörperform können wir leicht bikonvexe Bandscheiben beobachten. Mitteilungen über ähnliche Wirbelkörperveränderungen, besonders bei jüngeren Kindern, stammen von JACKSON (1954) und WEIL (1958). Auch FAIRBANK (1949) teilt eine mehr konvexe als gradlinig begrenzte Form der Wirbelkörper mit. Häufig fand letzterer allerdings neben dieser typischen Form eine Platyspondylie.

Bei dem fünfjährigen Patienten (Fall 7) zeigt sich eine allgemeine Verschiebung des Höhen-Breiten-Index zugunsten der Breite mit unscharfen Konturen der unteren Brust- und oberen Lendenwirbelkörper und verbreiterten Zwischenwirbelräumen. Auch SCHARF (1941) beschreibt Wirbelkörper, die nahezu auf die Hälfte der normalen Höhe reduziert waren. Im Fall 8 sehen wir die Wirbelkörper im Alter von elf

Jahren

Jahren deutlich deformiert und abgeflacht mit verbreiterten Bandscheiben. In ihrem Umriß erinnern die Wirbelkörper an eine Spindel oder Hagebutte. Bei bikonvexer Form des mittleren Wirbelkörperbereiches sind im Gegensatz hierzu die dorsalen und ventralen Abschnitte stark erniedrigt. Durch diesen Defekt der oberen und unteren Deckplatte resultiert eine nach ventralwärts gerichtete sogenannte "Zunge", deren Vorkommen bisher von einigen Autoren bei der MORQUIO'schen Erkrankung beschrieben wird (WEIL 1958 u.a.). Der 11., 12. Brustwirbelkörper und der 2.,3.,4. Lendenwirbelkörper erscheinen im Verhältnis zu den anderen Wirbelkörpern besonders verkürzt und zeigen eine angedeutete Angelhakenform. Eine im Alter von fünfzehn Jahren angefertigte Röntgenkontrollaufnahme dieser Patientin läßt eine gewisse Zunahme der Ossifikation und eine - im Vergleich zur Voraufnahme - leichte Höhenzunahme des ventralen Drittels der Brustwirbelkörper erkennen. Die Angelhakenform der Wirbel ist jetzt auch deutlicher ausgeprägt (Abb. 11).

In der Literatur wird wiederholt berichtet, daß bei der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung der 2. Lenden- und auch der 12. Brust- und 1. Lendenwirbelkörper bevorzugt deformiert seien. Nach MENGER (1951) zeigen 75 % der Fälle mit PFAUNDLER-HURLER'scher Erkrankung deformierte Lendenwirbelkörper mit besonderem Befall des 2. Lendenwirbelkörpers.

Rippen

Abb.11 L.,U.; 15 Jahre (Fall 8)."Hagebuttenform"- vorwiegend der Brustwirbelkörper und "Angelhakenform" der Lendenwirbelkörper.

Abb.12 S.,D.; 5 Jahre (Fall 7). "Mikroepiphysen" beiderseits.

Rippen: Die Rippen haben, ähnlich den Befunden anderer Autoren [+], bei allen Patienten eine ausgesprochene Ruderblatt- oder Keulenform.

Beckenübersicht: Das Becken ist in seiner Form allgemein nicht auffällig verändert. Bei allen Patienten können dysplastische Hüftpfannen beobachtet werden. Es finden sich nur bei der dreijährigen Patientin (Fall 6) größenmäßig dem Alter entsprechende Kopfepiphysen mit einer gewissen Umfangsdifferenz beider Seiten mit leichter Strukturauflockerung. Eine Fehlstellung der Schenkelhälse ist nicht vorhanden. Auf beiden Seiten sehen wir unscharfe Epiphysenlinien. Von WIEDEMANN (1951) und AEGLER (1951) stammt ein analoger Hüftgelenksbefund eines eineinhalb beziehungswiese eines siebenjährigen Mädchens.

Bei dem fünfjährigen Knaben (Fall 7) lassen sich Mikroepiphysen von Linsengröße bei Fragmentation des Femurkopfkernes einer Seite nachweisen. Die Schenkelhälse sind bei normaler Stellung unregelmäßig begrenzt. Es zeigt sich auch eine deutliche Ossifikationsstörung der Trochanteren (Abb.12).

Im Alter von elf Jahren fehlen im Fall 8 die knöchernen Hüftköpfe völlig. Der Gelenkspalt ist erweitert und es besteht eine Coxa valga mit verbreiterten und verkürzten Schenkelhälsen (DAVID 1945; FAIRBANK 1949 u.a.). Ebenso läßt sich eine deutliche metaphysäre Ossifikationsstörung nachweisen

Die Röntgenkontroll

[+] De RUDDER (1942); FAIRBANK (1949); AEGLER (1951) u.a.

Die Röntgenkontrolle im Alter von fünfzehn Jahren zeigt einen - gegenüber der Voraufnahme - verschmälerten Gelenkspalt. Am verbreiterten Schenkelhals hat sich jetzt ein knöcherner Sporn ausgebildet, der auf einer Seite mit dem Pfannenboden in Verbindung tritt , wahrscheinlich als Kompensation für die fehlende Verknöcherung der Femurköpfe.

Kniegelenke: An den Kniegelenken ist die Ossifikationsstörung weniger ausgeprägt. Größenmäßig entsprechen in Fall 6 und Fall 7 die distalen Femur- und proximalen Tibiaepiphysen dem Alter und haben eine nur leicht deformierte Form. Im Bereich der Epiphysenfugen bestehen einige Unregelmäßigkeiten. Die Metaphysen sind - besonders in medialer Richtung - schnabelartig verbreiert (Abb 13).

Deutlicher treten metaphysäre Ossifikationsstörungen im Fall 8 im Alter von elf Jahren in Erscheinung. Unscharfe Konturen lassen sich besonders an den lateralen Tibiacondylen erkennen. Mit fünfzehn Jahren zeigt eine Röntgenaufnahme derselben Patientin Randzackenbildungen der fibularen Tibiacondylen und eine vorzeitige epi-metaphysäre Verschmelzung. Strukturunregelmäßigkeiten im Epi- oder Metaphysenbereich können jetzt dabei nicht mehr nachgewiesen werden.

Handskelett: Die Carpalia sind insgesamt in ihrer Größe reduziert und deformiert. Mit Ausnahme der dreijährigen

Patientin

Abb.13 S.,D; 5 Jahre (Fall 7). Unregelmäßige Epiphysenfugen.

Abb.14 S.,E.; 3 Jahre (Fall 6). "Zuckerhut- oder Suppositorienform" der Grund- und Mittelphalangen.

Patientin (Fall 6) entspricht die Anzahl der Handwurzelknochen dem Alter. Bei ihr wird die Verknöcherung des Os triquetrum vermißt.

Eine zahlenmäßige Reduktion der Carpalia bei der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung wird selten beschrieben (SCHARF 1941; FAIRBANK 1949). Von AEGLER (1951) wird jedoch bei einer siebenjährigen Patientin ein Ossifikationsrückstand von drei bis vier Handwurzelknochen nachgewiesen. Nach ULLRICH (1943) ist es möglich, daß die Carpalia zwar etwas verspätet auftreten und in ihrer Größe reduziert sind, jedoch soll ein erheblicher Rückstand in der Verknöcherung in der Regel nicht vorkommen. Im Gegensatz dazu wird bei den sogenannten "Spätformen" der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Handwurzelknochendefizit häufiger beobachtet (ULLRICH 1943; CATEL 1944). Von COCCHI (1950) stammt der Nachweis einer "leeren Handwurzel" mit deutlicher Unterentwicklung der Metacarpalia bei einer solchen Spätform eines zwanzigjährigen Mannes.

Die Form der Metacarpalia und Phalangen unserer Patienten ist kurz und plump. Im Fall 8 sehen wir das Längenverhältnis der Metacarpalia und der Grundphalangen zugunsten der letzteren verschoben. Bei dem jüngsten Patienten (Fall 6; Abb. 14) finden wir die bei dem Morbus PFAUNDLER-HURLER oft beschriebene "Zuckerhut-" oder"Suppositorienform" der Phalangen

und

und Metacarpalia, eine den Epiphysen zugewandt - verbreiterte Metaphyse mit auslaufender spitzer Form nach der anderen Seite. Bei dieser Zuckerhutform erfolgt also je nach Lage der Epiphysenkerne eine Verjüngung der Metacarpalia II bis V und des Metacarpus I in umgekehrter Reihenfolge. Die Epiphysen sind bei der fünfjährigen Patientin (Fall 8) insgesamt abgeflacht und besonders auffallend deformiert. Hier können wir auch bereits eine vorzeitige Verknöcherung der Epiphysenfugen beobachten. Im Fall 7 sehen wir Pseudoepiphysen am Metacarpus II beider Seiten.

b. Morbus MORQUIO

MORQUIO beschrieb im Jahre 1929 die später nach ihm benannte Erkrankung unter dem Titel "Sur une form de dystrophie osseuse familiale" bei vier von fünf Geschwistern blutsverwandter Eltern und Großeltern. Auf Grund ähnlicher Beobachtungen von BRAILSFORD (1929), von ihm als "Chondro-osteodystrophie" bezeichnet, wird dieses Krankheitsbild auch als MORQUIO-BRAILSFORD-Typ zusammengefaßt (FAIRBANK 1949; WEIL 1958; MATZEN 1959). Erst in jüngster Zeit erfolgt von GREBE (1959) die Vereinigung der MORQUIO'schen und der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung unter dem Begriff "atypische chondroosteodystrophische Zwergwuchsformen".

Ähnliche Krankheitsbilder haben u.a. VALENTIN (1922) "atypische Chondrodystrophie", CAMPBELL (1931) "typische Form des Zwergwuchses infolge gestörter enchondraler Ossifikation", BRAKHAGE (1943) "Osteochondropathia multiplex familiaris" und RITT (1953) "Chondrodystrophia tarda" genannt. CATEL (1944) weist nach Beobachtung von phänotypischen Eigenschaften innerhalb dieses Krankheitsbildes auf drei besondere Typen hin, die er als Typus HÄSSLER, BARTENWERFER und CATEL-HEMPEL bezeichnet. Da ähnliche Feststellungen jedoch von anderen Autoren nicht gemacht werden konnten, wird in der Literatur auf diese Einteilung nur

selten

selten Bezug genommen.

ULLRICH (1943) ist der Ansicht, daß oft recht verschiedenartige Krankheitsbilder aus der großen Gruppe der Knorpel-Knochen-Wachstumsstörungen als MORQUIO'sche Erkrankung beschrieben werden. Die Diagnosestellung ist bei einer Dysostosis MORQUIO mehr oder weniger vom Ermessen des Autors abhängig, da ja überzeugende diagnostische Merkmale fehlen (CAFFEY 1951). Bei Einteilung eines Krankheitsbildes zur MORQUIO'schen Erkrankung sollte man daher, um gewissen Richtlinien folgen zu können, die klassischen Beschreibungen von MORQUIO und BRAILSFORD zugrunde legen, auch wenn sich immer einige Abweichungen bei den eigenen Patienten finden werden. So seien auch hier zunächst einige charakteristische Merkmale der Dysostosis MORQUIO erwähnt.

Die Wachstums- und Ossifikationsstörungen, die das Krankheitsbild beherrschen, treten im Bereich der Epi- und Metaphysen auf, wobei entweder die epiphysären oder die metaphysären Veränderungen überwiegen können. Es braucht aber auch kein Unterschied in der Intensität des epi- oder metaphysären Befalles zu bestehen. Nach SWOBODA (1953) ist die Intensität der Veränderungen an einem Skelettsystem nicht in allen Ossifikationszonen immer in gleichem Maße ausgeprägt.

Die Ossifikationsstörungen äußern sich in unvoll-

ständiger

ständiger Entwicklung, unregelmäßiger Begrenzung, Abflachung oder Destruktion der Epi hysenkerne und in Verbreiterung, Verkürzung oder unregelmäßig aufgelockerter Struktur der Metaphysen. Gelenkschäden und Belastungsdeformitäten als Folge der geschilderten Veränderungen sind fast immer zu finden.

Der für die Dysostosis MORQUIO charakteristisch disproportionierte Minder- oder Zwergwuchs ist oft mit einer Rumpfverkürzung verbunden, die durch die Abflachung der Wirbelkörper bedingt ist. Auf diese Weise erscheinen die oberen Extremitäten häufig relativ lang. In den meisten Fällen sind die Gesichtsknochen normal geformt. Auch ein pathologischer Cornealbefund ist bisher nicht nachgewiesen worden. Über minderwertige geistige Qualitäten wird selten berichtet. Die Entwicklung der Krankheitssymptome erfolgt erst extrauterin wie bei den anderen Dysostosetypen.

Besprechung der Krankheitsfälle:

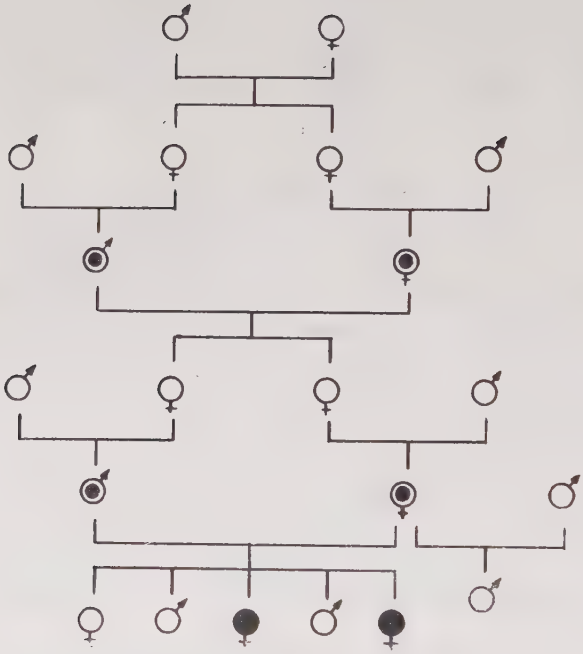
Die Diagnose einer enchondralen Dysostose vom Typ eines Morbus MORQUIO kann unter Berücksichtigung oben genannter Gesichtspunkte bei sechs weiblichen Patienten im Alter von zwei bis zu fünfundzwanzig Jahren gestellt werden.

Fall	Name	Geschlecht	Alter	Größe
9	R.,H.	weiblich	25 Jahre	1,28m
1o	W.,C.	weiblich	18 Jahre	1,23 m
11	H.,K.	weiblich	1o Jahre	o,89 m
12	M.,I.	weiblich	9 Jahre	1,o9 m
13	M.,U.	weiblich	2,5 Jahre	o,92 m
14	N.,M.	weiblich	8 Jahre	1,o5 m

Eingehende Familienbefragung ergab im Fall 1o, 12 und 13 eine Blutsverwandtschaft der phänotypisch unauffälligen Eltern. Die Eltern des Falles 1o hatten als Cousin und Cousine geheiratet. Aus dieser Ehe stammt nur das hier untersuchte Kind, vor dessen Geburt die Mutter allerdings eine Fehlgeburt haben soll. In den Fällen 12 und 13 besteht bei den zwei Schwestern eine Blutsverwandtschaft über zwei Generationen. Aus der ersten Ehe der Mutter mit einem nicht blutsverwandten Vater stammt ein unauffälliges Kind. Während aus der zweiten, der Verwandtenehe, bei fünf Geschwistern zwei Knaben und ein Mädchen gesund und von normaler Körpergröße sind, zeigen das dritte und fünfte Kind weiblichen Geschlechtes die Merkmale der Dysostosis MORQUIO (Schema 2).

Wie bereits erwähnt, bestand auch bei den von MORQUIO (1929) beobachteten vier kranken Kindern von fünf Geschwistern Blutsverwandtschaft der Eltern und Großeltern. COCCHI (195o) stellte bei der MORQUIO'schen Erkrankung in 8 % der Fälle eine Konsanguinität fest. Das Auftreten dieses Krankheitsbildes in sieben Fällen einer nordsudanesischen

Familie



Schema 2.

Erbschema über sechs Generationen bei Morbus MORQUIO.

♂♀ = erbgesund
♂◉♀ = Beteiligte an Verwandtschaftsehen
● = vollausgebildetes Krankheitsbild

Familie über drei Generationen wird von TOWNSEND-COLES (1954) festgestellt. Der Vater dieser Familie hatte gleichzeitig gesunde Kinder mit einer zweiten, ihm nicht verwandten Frau. Auch GREBE (1952) berichtet, daß verhältnismäßig häufig ein meist gleichzeitiges Vorkommen dieser Erkrankung bei zwei oder mehreren Geschwistern aus blutsverwandten Ehen zu finden ist.

In den anderen eigenen Fällen kann trotz eingehender Befragung keine weitere Konsanguinität oder ein familiäres Auftreten von Knochenerkrankungen mit Wachstumsminderung festgestellt werden.+)

Bei den von uns untersuchten Patienten ohne nachweisbare Heredität handelt es sich um ein Einzelkind (Fall 1) und im Falle des 25-jährigen Mädchens (Fall 9) um das zweite Kind bei zwei überdurchschnittlich großen, gut gewachsenen Geschwistern mit einer allerdings relativ kleinen Mutter. Die Erkrankung dieses Mädchens führte die Mutter selbst immer auf eine im 2. bis 3. Schwangerschaftsmonat durchgemachte schwere Fischvergiftung zurück. Im Fall 14 handelt es sich um das dritte Kind bei zwei gesunden Geschwistern. Vor der Geburt dieses letzten Kindes hatte die Mutter zwei Fehlgeburten.

Wie auch von den meisten Autoren beobachtet, waren die Patienten bei der Geburt in Aussehen und Größe unauffällig ++).

Es werden

+) SVOBODA (1953); HELWEG-LARSEN (1954); LACKNER und BLESSING (1955) u.a.

++) NEALE und HUCKNALL (1934); BRAKHAGE (1943); CATEL (1944); BRAILSFORD (1945); HELWEG-LARSEN (1945); MARQUARDT (1949); TOWNSEND-COLES (1954); LACKNER und BLESSING (1955) u.a.

Es werden lediglich angeborene Spitzfüße bei dem ältesten Mädchen (Fall 12) unserer Geschwister festgestellt und bei einem zu früh geborenen Kind bestehen bereits seit der Geburt Längenunterschiede der Arme von drei Zentimetern, während an beiden Händen der vierte Finger die anderen um 1/2 cm überragt (Fall 14).

Angeborene Deformitäten bei Morbus MORQUIO sind seltener in der Literatur beschrieben worden. Es können jedoch z.B. einige Abnormitäten bereits bei der Geburt bemerkt werden (HIRSCH 1937), wobei die Frage offen bleiben muß, ob diese Anomalien entweder abhängig oder unabhängig von der eigentlichen Entwicklungsstörung einer enchondralen Dysostose - mit ihrer normalerweise erst späteren Manifestation - entstanden sind. So berichtet FAIRBANK (1949) über eine angeborene Mißbildung einer Hand, während sich die anderen Deformitäten auch bei diesem Patienten erst später entwickelten. BRAILSFORD (1945) beobachtet bereits bei der Geburt eine Kyphose.

Die statische Entwicklung war nur in Fall 12 auffällig verzögert. Dieses Mädchen erlernte auch das Sprechen erst mit drei Jahren, was die Mutter jedoch auf die längere Krankenhausbehandlung zurückführte. Im allgemeinen werden von den Eltern ein Wachstumsstillstand, Ausbildung von Deformitäten und schnelle Ermüdbarkeit beim Laufen - häufig mit einem Watschelgang verbunden - erstmalig mit 1 1/2, 2 bzw. 5 Jahren

bemerkt

bemerkt. Im Fall 9 berichtet die Mutter der jetzt 25-jährigen Patientin, daß bei ihrer Tochter im Alter von vier Jahren plötzlich eine Lähmung des linken Armes bei gleichzeitig bestehendem hohen Fieber aufgetreten sei, die jedoch nach einiger Zeit wieder verschwand. Erst einige Monate nach dieser Erscheinung fiel den Eltern die allmählich Ausbildung von Deformitäten auf: Pectus carinatum, Kyphosierung und besonders die Entwicklung von Genua valga mit starken Auftreibungen der Knie- und Fußgelenke. Das Gesicht des Kindes soll sich in dieser Zeit ebenfalls verändert und einen älteren leidenden Ausdruck angenommen haben. Die breite Nasenwurzel wurde erst jetzt bemerkt und soll nach mütterlichen Angaben bei der Geburt auf keinen Fall vorhanden gewesen sein.

Von den meisten Autoren wird übereinstimmend mit den Beobachtungen an den von uns beschriebenen Patienten die Manifestation des dysostotischen Syndromes vom Typ MORQUIO frühestens im Alter von 1 1/2 Jahren und spätestens im fünften Lebensjahr angegeben. COCCHI (1950) ermittelt ein Durchschnittsalter von 3 3/4 Jahren. URBAN (1956) kann die seltene Beobachtung einer Verknöcherungsstörung bei zwei Säuglingen machen, die er dem Morbus MORQUIO zurechnet. Er ist dabei der Meinung, daß bei dem besonders intensiven Knochenwachstum von 50 auf 75 cm im ersten Lebensjahr diese "keimplasmatisch bedingte" Ossifikationsstörung in vielen Fällen schon zu dieser Zeit im

Röntgenbild

Röntgenbild sichtbar wird, sogar schon in geringem Maße bei der Geburt nachzuweisen ist. Nach Mitteilung von FAIRBANK (1949) sollen Veränderungen im Sinne einer Dysostosis MORQUIO erst im vierten bis zehnten Lebensjahr auftreten.

Die Intelligenz ist im allgemeinen nicht beeinträchtigt[+]. Bei zwei eigenen Patienten ist die geistige Entwicklung nicht ganz altersentsprechend. BRAKHAGE (1943) und LIPSCHUTZ (1955) beschreiben geistige Rückständigkeit bei ihren Patienten, während nach Mitteilungen von AEG[illegible]ER, ZELLWEGER und SCHAICHET (1948) bei zwei Geschwistern die Dysostosis MORQUIO sogar mit Oligophrenie kombiniert gewesen ist.

Phänotypisch zeichnen sich unsere Patienten durch ihren Minder- bzw. Zwergwuchs aus, der besonders mehr oder weniger durch die Kürze des Rumpfes bedingt ist (Abb.15, 16, 17 und 18). Das Wachstumsdefizit wird vor allem bei den älteren Patienten deutlich. So kann eine Körpergröße von 1,28 m bei der 25-jährigen Patientin (Fall 9) und bei dem 18-jährigen Mädchen (Fall 1o) von 1,23 m festgestellt werden. In den anderen Fällen beträgt der Wachstumsrückstand 18 bis 2o cm. Nur das 2 1/2 Jahre alte Mädchen (Fall 13) hat mit 92 cm eine altersentsprechende Größe. Diese Beobachtung zeigt, daß eine Wachstumshemmung bei den enchondralen Dysostosen im allgemeinen erst später deutlich wird.

Bei allen

[+] vgl. BRAILSFORD (1929; 1945); HELLWEG-LARSEN (1945); FAIRBANK (1949); TOWNSEND-COLES (1954).

Abb.15 E.,H.; 25 Jahre (Fall 9). M.MORQUIO.

Abb.16 H.,K.: Mit 5 Jahren (Fall 11). Vergleich mit gleichaltrigem normalen Mädchen .

Abb.17 M.,J.: Mit 5 Jahren. M. MORQUIO.

Abb.18 N.,M.: Mit 5 Jahren. M. MORQUIO.

Bei allen Patienten erscheint der Kopf, der den Schultern dicht aufsitzt, im Verhältnis zu dem kleinen Rumpf zu groß. Die 25-jährige Patientin (Fall 9) hat einen ausgesprochenen Quadratschädel, während bei dem 18-jährigen Mädchen (Fall 10) eine auffällige Gesichtsskoliose vorhanden ist. Eine mehr oder weniger ausgeprägte Sattelnase ist in vier Fällen (Fall 9,10,12,13) zu finden.

Bei dem ältesten Mädchen (Fall 9) konnte eine Schwerhörigkeit mittleren Grades festgestellt werden, wie sie sonst bei den enchondralen Dysostosen nur in Kombination mit einer FRANCHLER-HUBLER'schen Erkrankung beobachtet wird.

Fall 9 und 14 zeigen am Rumpf Ähnlichkeiten in der Art der Deformierung in Form einer ausgeprägten Pectus carinatum, einer weiten unteren Thoraxapertur, einer Hyperlordose und einer besonders bei dem jüngsten Mädchen stark ausgeprägten Kyphose der Brustwirbelsäule. Bei den anderen Patienten werden nur leichtere Rumpfveränderungen beobachtet und zwar in Form einer geringen Kielbrust, eines einseitigen Schulterblatthochstandes und leicht ausgeprägten Skoliosen und Lordosen.

Drei Patienten zeigen eine Rumpfverkürzung gegenüber den unteren Extremitäten, wobei ein Mädchen (Fall 14) infolge der Verkürzung des Humerus nur bis zu den Hüften reichende Arme hat , während in den Fällen 9 und 10 die

oberen Extremitäten

oberen Extremitäten eine normale Länge erkennen ließen. Im Fall 11 berüherten die Hände die Patella, bei den Geschwistern (Fall 12 und 13) nur die Hüften mit deutlicher Verkürzung der Oberarme.

Die unteren Extremitäten zeigen bei der 25- und 18-jährigen Patientin (Fall 9 und 1o) Genua valga mit besonderem Befall der linken Seite.

Nur im Fall 11 kann eine normale Form und Größe der Hände beobachtet werden. Bei dem 25-jährigen Mädchen sind die Hände im Verhältnis zum Körper relativ zu groß. Daneben bestehen gewisse, vom Normalen abweichende Unterschiede in der Fingerlänge und eine Verdickung der juxtaartikulären Knochenpartien der Phalangen. Die Füße können mit einer beiderseits vorhandenen überlangen zweiten Zehe als verkürzt und verbreitert bezeichnet werden. Bei der 18-jährigen Patientin läßt sich ein zu breites und zu kurzes Handskelett mit teilweiser Deformierung und Beugekontrakturen der Phalangen feststellen. An dem - im Verhältnis zur Norm zu kurzen - Fußskelett ist dagegen an der Phalange I, II und III beider Seiten eine Überstreckbarkeit im Endgelenk zu beobachten. Im Fall 14 überragt beiderseits der vierte Finger die übrigen um die Hälfte, während das Fußskelett völlig unauffällig ist.

Schwere Hüft- und Kniebeugekontrakturen finden sich, verbunden mit doppelseitigem Spitzfuß von 13o Grad, im Fall 12,

während

während sich bei der jüngeren Schwester nur Hüftbeugekontrakturen von 135 Grad zeigen. Die Gangart beider Kinder ist ausgesprochen watschelnd. Zum Ausgleich der Kontrakturen wird die Lendenwirbelsäule in eine lordotische Stellung gebracht.

Bei allen Patienten bestehen in den Hüftgelenken mehr oder weniger ausgeprägte Bewegungseinschränkungen, einmal hauptsächlich in Form einer Einschränkung von Abduktion und Adduktion, zum anderen als Hemmung der Innen- und Außenrotation. Im Fall 9 ist eine leichte Überstreckbarkeit der Kniegelenke vorhanden, im Fall 14 eine Bänderschwäche im Sprunggelenk. Bei vier Patienten (Fall 9,1o,12 und 13) ist eine leichtere Beugekontraktur der Ellenbogengelenke zu erkennen, dagegen findet man in den Schultergelenken nur im Fall 12 eine gewisse Einschränkung der Innen- und Außenrotation. In den Handgelenken sind in den Fällen 1o und 12 Dorsal- und Volarflexion gehemmt, während bei der 25-jährigen Patientin eine über der Norm liegende Radial- und Ulnarabduktion festgestellt werden kann (Abb.15,16,17 und 18).

Röntgenbefunde:

Schädel:Die Schädelaufnahmen zeigen in Fall 12 und 13 eine kleine, schüsselförmige Sella, Bei zwei Patienten ist der frontooccipitale Durchmesser deutlich vergrößert (Fall 9 und 14).

Wirbelsäule:An der Wirbelsäule können wir bei allen Mädchen,

außer

außer einer einmal vorhandenen stark bogigen Thorakalskoliose im Fall 14, nur leichtere Skoliosen mit besonderer Lokalisation in der Lendenwirbelsäule und im Bereich der unteren Brustwirbelsäule beobachten. Eine ausgeprägte thoracolumbale Kyphose findet sich nur im Fall 14, während diese bei den beiden Schwestern (Fall 12 und 13) angedeutet vorhanden ist. Bei dem 18-jährigen Mädchen besteht eine Hyperlordose mit einem Sacrum acutum (Fall 1o).

Bei der 25-jährigen Patientin (Fall 9) ist im Alter von 9 Jahren ein ausgeprägter Mangel an Kalksalzen zu erkennen. Alle Wirbelkörper sind deformiert und zeigen eine Flachwirbelform, die im Bereich der Brustwirbelsäule einer Spindel- oder Hagebutte gleichen, wöhrend die Lendenwirbelkörper eine nach ventral vorspringende Zunge oder Nase der Grundplatten aufweisen. Die Struktur der Wirbelkörper ist insgesamt unregelmäßig und die Zwischenwirbelräume sind, besonders im Lendenwirbelsäulenbereich, verschmälert. Auf einer mit 25 Jahren angefertigten Röntgenaufnahme ist eine gewisse Höhen- und Breitenzunahme, vor allem der ventralen Wirbelkörperhöhe, feststellbar. Die Zwischenwirbelräume sind noch deutlich verschmälert. Im Bereich der Lendenwirbelsäule sind bereits spondylotische Reaktionen zu erkennen. Im allgemeinen haben sich im Vergleich zur Voraufnahme vermehrt Kalksalze eingelagert (Abb. 19). Der von MAU (1958) als Beobachtung 4 beschriebene Patient, der

wie erwähnt

Abb.19 R.,H.; 25 Jahre (Fall 9). "Hagebutten-form" der Wirbelkörper.

wie erwähnt, auch in anderer Hinsicht Ähnlichkeit mit unserer Patientin hat, zeigt auch eine ähnliche Hagebuttenform der Wirbelkörper.

LOMAS (1959) fand bei der Dysostosis MORQUIO Veränderungen an der Wirbelsäule in Form von Defekten der Grund- und Deckplatten im ventralen Abschnitt der Wirbelkörper und eine daraus resultierende "ventrale Zunge" , ähnlich den hier beschriebenen Wachstumsstörungen der Lendenwirbelkörper. Als charakteristisch für den Morbus MORQUIO sieht WEIL (1958) entsprechende Auswüchse an der Mitte der Wirbelvorderkanten an, die einem kleinen Block oder einer Zunge vergleichbar sind und deren Ende oft unregelmäßig zugespitzt ist.

Im Fall 1o zeigen mit 12 Jahren die Wirbelkörper nur die Hälfte der normalen Höhe bei bevorzugter Lokalisation dieser Flachwirbelbildung im Brustwirbelsäulenbereich. Eine Keilform haben die mittleren, unteren Brust- und alle Lendenwirbelkörper. Die Zwischenwirbelräume entsprechen etwa der Norm. Eine Röntgenaufnahme im Alter von 18 Jahren zeigt eine allgemeine Höhenzunahme der Wirbelkörper, die im Bereich der Lendenwirbelsäule fast an die Norm grenzt. Anstelle der Keilform sieht man gegenüber der Voraufnahme sogenannte Fischwirbelkörper und eine Sklerosierung der Grund- und Deckplatten. Im Bereich der vorderen Randleisten ist jetzt eine Verknöcherung erfolgt. Die mittleren und oberen Brustwirbelkörper zeigen

weiterhin

weiterhin ausgesprochene Platyspondylie, die mittleren darüber hinaus noch angedeutete Keildeformierungen. Über Keilformen der Wirbelkörper bei der Dysostosis MORQUIO berichten auch LACKNER und BLESSING (1955), LIPSCHUTZ (1955) und WEIL (1958), während BRAKHAGE (1943) und RÜTT (1953) bei dieser Erkrankung "fischformähnliche" Wirbelkörper beschreiben.

Bei den jüngeren Patientinnen (Fall 13 und 14) können nicht so hochgradige Deformierungen bzw. Abweichungen von der normalen Wirbelkörperform nachgewiesen werden. Eine Röntgenaufnahme des Falles 13 zeigt im Alter von 2 1/2 Jahren, außer einer gewissen Höhenminderung der oberen und mittleren Brustwirbelkörper und unregelmäßig begrenzten Randleisten, keine Abweichung. Ein annähernd ähnlicher Befund kann bei der älteren Schwester der letzten Patientin im Alter von 2 1/2 Jahren erhoben werden, während jedoch eine Röntgenaufnahme mit neun Jahren deutliche Veränderungen erkennen läßt. Im Vergleich zur Voraufnahme haben jetzt die Wirbelkörper an Breite zugenommen, und es besteht bei allen Brustwirbelkörpern eine Höhenminderung bei normaler Höhe der Lendenwirbelkörper. Die Wirbelkörper im mittleren Bereich der Brustwirbelsäule zeigen auf der seitlichen Aufnahme am Übergang vom mittleren zum ventralen Drittel eine gewisse Einziehung. Die Deck- und Grundplatten des 1., 2. und 3. Lendenwirbelkörpers sind jetzt angedeutet bikonvex. An den Randleisten lassen sich muldenförmige Eindellungen erkennen.

Die

Die Zwischenwirbelräume erscheinen besonders im Lendenwirbelsäulenbereich verschmälert.

Bei einer anderen Patientin (Fall 14) sind nur am 5., 6., 7. und 9. Brustwirbelkörper Wachstumsstörungen zu erkennen, die sich in Form einer mehr oder weniger ausgeprägten Ausspaarung des äußeren ventralen Drittels der Grundplatten äußern. Verschmälerte Zwischenwirbelräume sind hier nur im Brustwirbelsäulenbereich zu finden. SWOBODA (1953) beobachtet ebenfalls bei der Dysostosis MORQUIO Ossifikationsstörungen, die nur einige Wirbelkörper betreffen.

Rippen: Bei drei Patientinnen (Fall 9, 1o und 14) finden sich sogenannte "Ruderblattformen" der Rippen, wie sie auch von HELLWEG-LARSEN (1945), FAIRBANK (1949), JACKSON (1954) und anderen Autoren beschrieben werden.

Beckenübersicht: Bis auf eine im Fall 9 und 12 vorhandene Baßgeigenform des kleinen Beckeneinganges, wie sie u.a. auch von MARQUARDT (1949) und MATZEN (1959) bei der Dysostosis MORQUIO beschrieben wird, sind die Beckenformen aller hier untersuchter Patienten normal. An den Hüftgelenken sind die Veränderungen in den einzelnen Fällen jedoch verschieden.

Der Röntgenbefund der Hüftgelenke bei derm 25-jährigen Mädchen (Fall 9) erinnert an die Beobachtung 4 von MAU (1958)

(1958), die er als rezessiv vererbte Dysostosis meta-epiphysea rea bezeichnet. Bei unserer Patientin sind im Alter von neun Jahren dysplastische Hüftpfannen mit aufgelockerter Struktur und ein weiter Gelenkspalt vorhanden. Der knöcherne Aufbau der Hüftköpfe fehlt völlig. Die plumpen kurzen, deutlich verbreiterten Schenkelhälse haben Coxa valga Stellung und lassen proximal eine deutliche Ossifikationsstörung mit verwaschenen unregelmäßigen Strukturen erkennen. Auch am Trochanter major beider Seiten zeigen sich Aufbaustörungen (Abb.2o). Im Alter von 25 Jahren ist - außer einer allgemeinen Abnahme der Kalksalze - eine bandförmige Auflagerung im Bereich der Beckenkämme festzustellen. Der Gelenkspalt hat sich im Gegensatz zur Voraufnahme verschmälert. Die proximalen Femurepiphysen haben sich nicht ausgebildet. Kleine, unregelmäßig begrenzte freie Körper von Linsen- bis Bohnengröße befinden sich jetzt über den Schenkelhälsen, deren Struktur wolkig verdichtet ist. Von den Schenkelhälsen ausgehend hat sich ein Sporn ausgebildet, der Kontakt zum Pfannenboden hat. Ein cranialer Schenkelhalsrest der linken Seite steht mit dem Darmbein in Verbindung. Die Trochanteren sind jetzt scharf begrenzt. An den grazilen Femora ist eine normale Corticalis zu erkennen(Abb.21).

Bei der 18-jährigen Patientin (Fall 1o) sind ebenfalls bandförmige Auflagerungen der Beckenkämme vorhanden. Die dysplastischen Hüftpfannen zeigen vermehrt arthrotische

Veränderungen

Abb.2o R.,H.: Mit 9 Jahren (Fall 9).
Kein Hüftkopfaufbau, Pfannendysplasie.

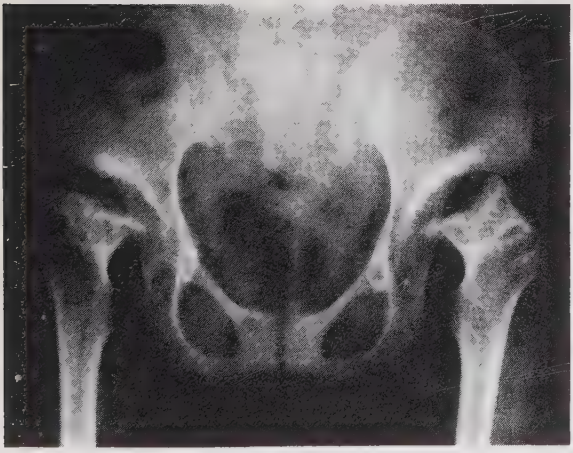


Abb.21 R.,H.: Mit 25 Jahren (Fall 9).
Hüftköpfe auch jetzt nicht ausgebildet.
Kleine freie Körper über den verbreiterten Schenkelhälsen.

Veränderungen im oberen Pfannendachgebiet. Sehr kurze Schenkelhälse befinden sich in Coxa vara Stellung, während die Hüftköpfe deutlich abgeflacht und pilzförmig deformiert sind. Auffallend hochstehende Trochanteren erreichen den Pfannendacherker. Die Konturen sind insgesamt glatt und die Epiphysenlinien vollständig obliteriert.

Die Beckenübersichtsaufnahme im Fall 1o zeigt im Alter von fünf Jahren außer doppelseitig flachen Pfannendächern Veränderungen der Hüftgelenke, wobei sich jedoch beide Seiten unterscheiden. Der rechte Schenkelhals ist bei einer normalen Stellung auffallend verbreitert. Links sieht man dagegen als Schenkelhals einen kurzen plumpen Stumpf in Varusstellung. Es läßt sich eine Abflachung und Fragmentation des rechten Hüftkopfes nachweisen, während die andere Epiphyse diese Veränderungen nicht zeigt, aber bei unregelmäßiger lateraler Begrenzung nach medial disloziert ist. Die Trochanteren zeigen Aufbaustörungen und die Epiphysenfugen Unregelmäßigkeiten. Im Alter von acht Jahren ist röntgenologisch ein Wiederaufbau des rechten Hüftkopfes zu erkennen, der sich noch weiter abgeflacht hat, aber keine Fragmentation mehr zeigt.

Im Fall 12 bestehen mit drei Jahren die Hüftköpfe aus flachen Scheiben bei besonders klobigen breiten Schenkelhälsen (Abb. 22). Mit neun Jahren zeigen die Schenkelhälse eine nach proximal ovale bis halbrunde Form. Die Hüftköpfe haben sich

jetzt

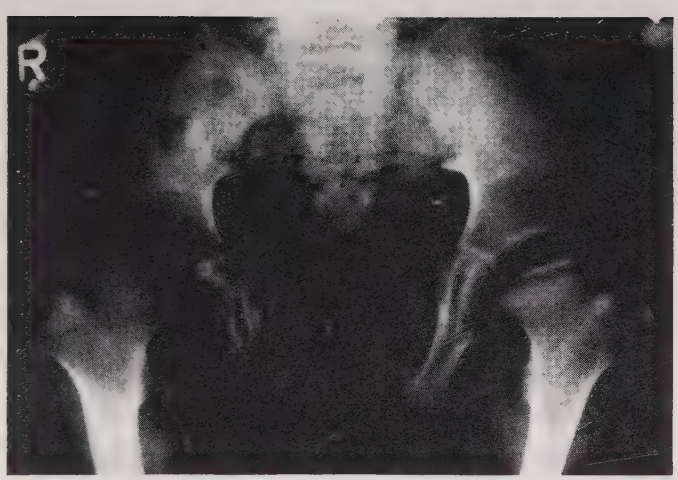


Abb.22 M.,J.: Mit 3 Jahren (Fall 12). Hüftköpfe nur als flache Scheiben erkennbar. Verbreiterung der Metaphysen.

Abb.23 M.,J.: Mit 9 Jahren (Fall 12). Hüftköpfe auch jetzt nicht ausgebildet .

jetzt dieser Form angepaßt, wobei der rechte noch aus zwei Fragmenten besteht. Der Gelenkspalt hat sich im Gegensatz zur Voraufnahme verschmälert. Es bestehen Unregelmäßigkeiten im Bereich der Epiphysenlinien (Abb. 23).

Bei der jüngeren Schwester (Fall 13) der letzten Patientin sind die Ossifikationsstörungen im epi- und metaphysären Bereich nicht so deutlich ausgeprägt, wenn man von einer verwaschenen Struktur der Epiphysenlinien absieht. Die Form und die Stellung der Schenkelhälse entsprechen völlig d[illegible] der älteren Schwester, wobei die Epiphysen unauffällig sind.

Im Fall 14 können im Alter von 4 3/4 Jahren altersentsprechende Femurköpfe bei geringer Pfannendysplasie beobachtet werden. Es sind jedoch verdickte Schenkelhälse mit metaphysären Ossifikationsstörungen neben Strukturunregelmäßigkeiten der Trochanteren nachzuweisen, die auf einer Beckenaufnahme im Alter von zwei Jahren noch nicht vorhanden sind.

Kniegelenke: Die epi- und metaphysären Veränderungen an den Kniegelenken sind ebenfalls bei allen Patienten unterschiedlich ausgeprägt. Bei der jetzt 25-jährigen Patientin (Fall 9) zeigen sich im Alter von zwölf Jahren außer einer hochgradigen Genua valga Stellung in erster Linie Ossifikationsstörungen der distalen Femur- , aber auch der proximalen Tibiametaphyse. Die Epiphysen sind mit Ausnahme einer geringen Deformierung der

Tibiaepiphyse

Tibiaepiphyse weniger betroffen. Im Alter von 25 Jahren sehen wir eine im Vergleich zur Voraufnahme deutliche Abnahme der Kalksalze mit vermehrter Trabekelzeichnung im epi- und metaphysären Bereich. Der Kniegelenkspalt ist jetzt verschmälert.

Die 18-jährige Patientin (Fall1o) zeigt auf ihrer Kniegelenksaufnahme im Alter von elf Jahren eine auffällige Hypoplasie der glatt begrenzten Epiphysen, deren Struktur jedoch aufgelockert ist. Im Bereich der linken fibularen Femurkondyle befindet sich eine linsengroße Ausspaarung. In den Epiphysenfugen sind Strukturunregelmäßigkeiten zu erkennen. Die Metaphysen zeigen eine schnabelförmige Verbreiterung. Während der Gelenkspalt auf dieser früheren Aufnahme noch über die Norm erweitert zu sein scheint, ist er bei der jetzt erfolgten Nachuntersuchung fast unauffällig. Der auf der Voraufnahme vorhandene Epiphysendefekt hat sich vollständig ausgeglichen, während die Epiphysen insgesamt viel zu flach erscheinen. Auffällig ist die entrundete, eiförmige Femurkondylenform. Der Fibulakopf überragt deutlich den Kniegelenkspalt.

Von dem Geschwisterpaar zeigt die älteste Schwester (Fall 12) im Alter von fünf Jahren pilzartige Ausziehungen der Metaphysen und abgeflachte, aber normal breite Epiphysen mit aufgelockerter Struktur (Abb. 24). Eine Röntgenaufnahme mit neun Jahren bietet ein deutlich verändertes Bild. Die Ossifikationsstörungen haben zugenommen und sich besonders im Bereich der

distalen

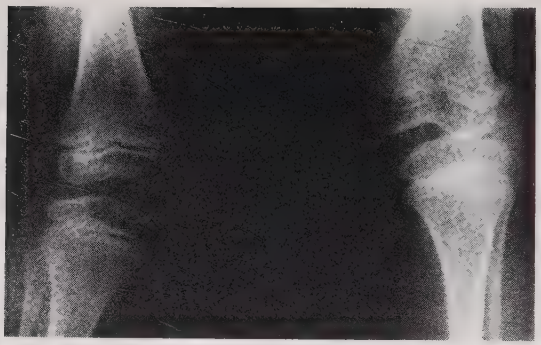


Abb.24 K.,J.: Mit 5 Jahren (Fall 12). Wachstumsstörung im Kniegelenksbereich. Osteoporose,

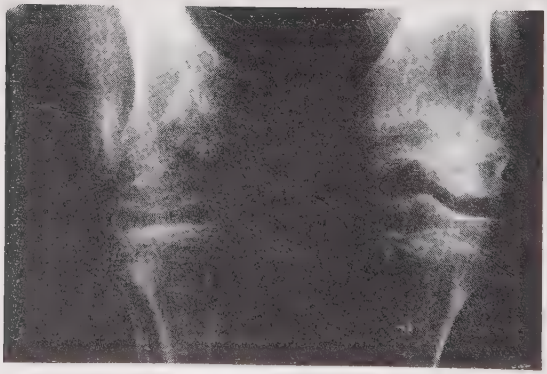


Abb.25 K.,J.: Mit 9 Jahren (Fall 12). Zunahme der Ossifikationsstörung mit Deformierung der Epiphysen. Freie Gelenkkörper.

distalen Femurmetaphyse lokalisiert. Im Vergleich zur Voraufnahme sind jetzt besonders deutliche Deformierungen beider Femurepiphysen und freie Gelenkkörper von Kirschkern- bis Bohnengröße im medialen Drittel des Kniegelenkspaltes zu erkennen. Die Patella erscheint auf der rechten Seite im femoralen Bereich teilweise gespalten, während sie im anderen Kniegelenk auf der a.p.-Aufnahme lateral des Kniegelenkspaltes liegt (Abb. 25).

Die Kniegelenke bei der 2 1/2 Jahre alten Schwester (Fall 13) der letzten Patientin zeigen wiederum geringere Veränderungen in Form eines zu weiten Gelenkspaltes, ausladende Metaphysen, zu breite und abgeflachte Epiphysen mit wellenförmiger Begrenzung und leichteren Strukturunregelmäßigkeiten. Der Fibulakopfkern hat bereits Erbsengröße, während er ja normalerweise erst im 4. bis 6. Lebensjahr sichtbar wird.

Handskelett: An den Händen und Handgelenken finden sich bei den älteren Patienten schwere allgemeine meta- und epiphysäre Ossifikationsstörungen. Bei dem jetzt 25-jährigen Mädchen (Fall 9) fehlt im Alter von elf Jahren die Anlage des Os naviculare (vgl. MAU 1958 - Beobachtung 4). Die übrigen Handwurzelkerne sind kleiner als es dem Alter entspricht. Die Phalangen zeigen eine annähernd ausreichende Länge im Gegensatz zu den kurzen plumpen Metacarpalia, die besonders ausgeprägte "epi-metaphysäre Wachstumsstörungen" aufweisen. Auf einer Röntgenaufnahme von derselben Patientin im Alter von 25 Jahren ist eine kleine Handwurzel

mit

mit hypoplastischen und deformierten Carpalia zu erkennen. Im Gegensatz zur Voraufnahme ist das Os naviculare jetzt nachzuweisen, wenn auch in altersentsprechend zu kleiner und deformierter Form. Unregelmäßig geformte Handwurzelkerne mit oft verspätetem Auftreten werden auch von anderen Autoren beschrieben [+], Bei derselben Patientin ist eine Verkürzung des rechten IV. Metacarpus, der hier die gleiche Größe wie der V. Metacarpus hat, bemerkenswert. MARQUARDT (1949) beobachtet bei seinen Patienten eine besonders häufige Verkürzung des III. und IV. Metacarpus.

Bei dem 18-jährigen Mädchen (Fall 1o) hat dagegen eine normale Ossifikation der Handwurzelkerne stattgefunden. Die Epiphysen sind insgesamt etwas abgeflacht und die Epiphysenlinien bereits vollständig obliteriert. Im Fall 12 kann eine vorzeitige knöcherne Ausbildung der Carpalia bereits im Alter von drei Jahren nachgewiesen werden. Es fehlt hier nur die Anlage des Os pisiforme. Die Handwurzelkerne sind bis auf das nur reiskerngroße Os hamatum von fast altersentsprechender Größe. Dagegen fehlen die Epiphysenkerne der Phalangen mit Ausnahme der Grundphalangen I und II teilweise noch völlig oder sind nur andeutungsweise sichtbar. Eine deutliche Spongiosazeichnung ist im metaphysären Bereich der Phalangen und Metacarpalia vorhanden. Es läßt sich weiterhin die auch von WEIL (1958) bei der Dysostosis LAURIO beschriebene Ulnaverkürzung

ebenso

[+] BRAILSFORD (1945); COCCHI (1950); AEGERTER (1951); SVOBODA (1953) LACKNER und BLESSING (1955); LOMAS (1959) u.a.

ebenso wie eine ausgeprägte Ausziehung der Radiusmetaphyse nachweisen (Abb. 26). Auf einer Röntgenaufnahme im Alter von neun Jahren sind jedoch alle Epiphysen, wenn auch mit starker Abflachung, vorhanden. An den Epi- und Metaphysen von Radius und Ulna finden sich jetzt deutlichere Ossifikationsstörungen bei ausgeglichenem Wachstumsdefizit der Ulna (Abb. 27).

Im Alter von 2 1/2 Jahren zeigt das Röntgenbild der jüngeren Schwester (Fall 13) des eben beschriebenen Falles einen fast identischen Befund. Die vorzeitig angelegten Carpalia erscheinen noch größer als bei der Schwester im Alter von drei Jahren. Die Epiphysenkerne der Phalangen fehlen hier dagegen noch völlig. Eine vorzeitige Knochenkernbildung der Handwurzelkerne beobachtet auch KUNST (1952) bei einer 3 1/3 jährigen Patientin.

Bei den anderen Patientinnen finden sich im Alter von zwei (Fall 14) und fünf (Fall 11) Jahren röntgenologisch keine auffallenden Wachstumsstörungen im Handskelett. Es ist nur eine leichtere Strukturunregelmäßigkeit im Bereich der Epiphysenfugen von Radius und Ulna zu erkennen. Bemerkenswert erscheint bei dem älteren Mädchen die an beiden Händen vorhandene symmetrische Ausbildung von Pseudoepiphysen der Metacarpalia I und II und der Grundphalangen II^{1} und IV. MARQUARDT (1947) beschreibt auch bei einem Morbus MORQUIO Pseudoepiphysen.

Abb.26 M.,J.: Mit 3 Jahren (Fall 12). Vorzeitige knöcherne Ausbildung der Carpalia. Fehlende Epiphysenkerne der Phalangen. Ulnaverkürzung.

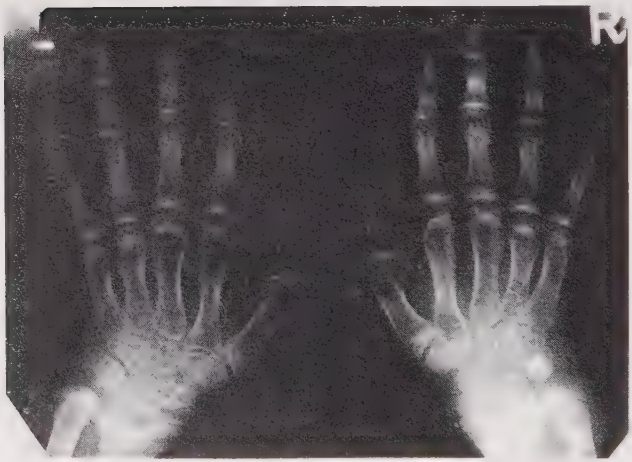


Abb.27 M.,J.: Mit 9 Jahren (Fall 12). Jetzt alle Epiphysen abgeflacht vorhanden. Ausgleich des Wachstumsdefizits der Ulna. Osteoporose.

c. Sonderformen des dysostotischen Zwerg- beziehungsweise Minderwuchses

Wir konnten zwei Patienten mit Zwerg- bzw. Minderwuchs beobachten, die sich weder in eine der bekannten Typen der enchondralen Dysostosen, noch mit Sicherheit in die Gruppe der klassischen Chondrodystrophie einordnen lassen:

Fall	Name	Geschlecht	Alter	Größe
15	W.,H.	weiblich	19 Jahre	1,32 m
16	P.,J.	männlich	18 Jahre	1,1o m

aa. Fall 15

Bei dieser Patientin war von Geburt an die relative Kürze der Extremitäten mit Bevorzugung der proximalen Abschnitte im Verhältnis zur normalen Länge des Rumpfes auffällig. Für das phänotypische Bild einer Chondrodystrophie fehlen bei unserer Patientin jedoch das ausgeprägte Längendefizit der Extremitäten und die typische Kopfform mit der im allgemeinen dabei vorhandenen Sattelnase. Hände und Füße zeigen in einer Verkürzung der Phalangen nur eine geringe Abweichung gegenüber der Norm. Nach Aussagen der Mutter war die geistige und statische Entwicklung des Mädchens verzögert. Erst mit 2 1/2 Jahren begann das Kind zu laufen. Der Gang war watschelnd, und es trat rasch Ermüdung auf. Im dritten Lebensjahr begannen sich allmählich an den unteren Extremitäten Crura vara auszubilden.

Im Alter von 19 Jahren zeigt das Mädchen einen

kräftigen

kräftigen Körperbau. Es können folgende Längenmaße der Extremitäten festgestellt werden:

obere Extremitäten	45 cm
Oberarme	26 cm
untere Extremitäten	68 cm
Oberschenkel	34 cm

Eine Einschränkung der Beweglichkeit besteht nur in einer gewissen Streckhemmung der Ellenbogen- und Hüftgelenke.

Da die geistige Entwicklung nicht altersentsprechend war, besuchte das Mädchen die Hilfsschule.

Röntgenbefunde:

Schädel: Der Schädel zeigt außer einer verdickten Kalotte keine Besonderheiten.

Wirbelsäule: Es besteht eine geringe rechtskonvexe thorakolumbale Skoliose. Im Alter von neun Jahren sind die Zwischenwirbelräume deutlich verbreitert. Die Brustwirbelkörper lassen eine angedeutete, nach kaudal abnehmende Keilform erkennen, während die Lendenwirbelkörper rechteckige Form zeigen. Insgesamt sind die Deck- und Grundplatten glatt begrenzt. Im mittleren Bereich der Brustwirbelsäule sehen wir vereinzelt Randleistenstörungen. Mit 14 Jahren lassen sich im Vergleich zur Voraufnahme verschmälerte Zwischenwirbelräume erkennen. Auch die erwähnte Keilform der Wirbelkörper hat sich weitgehend ausgeglichen. Im

Bereich

Bereich der Lendenwirbelsäule ist eine Fischwirbelform angedeutet vorhanden.

Beckenübersicht: Die Röntgenaufnahme des Beckens im Alter von 19 Jahren läßt außer einer Osteoporose keine Besonderheiten erkennen.

Große Gelenke: Die Epiphysen sind insgesamt glatt begrenzt. Es liegt keine Hypoplasie in der Längsachse - verbunden mit einer Hyperplasie in der Querachse - vor, wie wir es bei der Chondrodystrophie beobachten können. Hier stehen metaphysäre Wachstumsstörungen mit verbreiterten Metaphysen im Vordergrund, die besonders deutlich auf der Röntgenaufnahme im Alter von dreizehn Jahren an allen großen Gelenken in Erscheinung treten. Die Epiphysenfugen sind erweitert und von aufgelockerter Struktur. Mit 19 Jahren ist die Verknöcherung abgeschlossen und die Epiphysenfuge allgemein obliteriert.

Kniegelenke und Unterschenkel: Epi- und Metaphysen der Kniegelenke zeigen die oben beschriebene Form. An den Femurkondylen ist eine strähnige Zeichnung zu erkennen. Rechtsseitig ist eine Crus varum Bildung zu erkennen. Beide Schienbeine sind antekurviert. Auffällig ist die Corticalisverdickung der Fibula im Bereich des medialen Drittels. Die Fibula zeigt eine verbreiterte Metaphyse, die Patella ist unauffällig.

Andere Röhrenknochen: Die Röntgenaufnahme der unteren Extremitäten

täten läßt ausgeprägte Femora vara bei klobigen Femurschäften erkennen. Die Schäfte von Radius und Ulna sind grazil bei bestehender Antekurvation und haben eine dünne Compacta.

Handskelett: Das Handskelett ist relativ plump durch insgesamt verbreiterte und verkürzte Metacarpalia und Phalangen. Die Epiphysenlinien sind alle fast vollständig obliteriert. An beiden Händen zeigen die Carpalia normale Formen.

Bei der Mutter der Patientin sind im Alter von 6o Jahren bei einer Größe von 1, 6o m ähnliche Veränderungen nachzuweisen, wenn auch nicht in so ausgeprägter Form. Auch hier sollen sich die Deformierungen der Beine im Sinne von Genua vara im Alter von 1 1/2 Jahren ausgebildet haben. Die statische Entwicklung war deutlich verzögert und das Laufen wurde erst mit vier Jahren erlernt. Eine grobe Störung des Intellektes liegt bei der Mutter des Mädchens nicht vor. Die Röntgenaufnahmen der Mutter zeigen neben altersentsprechenden Veränderungen grundsätzlich das gleiche Bild. Das gesamte Skelett ist in stärkerem Maße osteoporotisch als es dem Alter entsprechen würde. Alle Wirbelkörper haben Fischwirbelform mit ausgeprägten spondylotischen Randzackenbildungen. An den großen Gelenken besteht eine hochgradige Arthrosis deformans.

Der um zehn Jahre ältere Bruder des 19-jährigen Mädchens ist völlig unauffällig und hat drei gesunde, normal entwickelte Kinder.

Es finden sich in dem eben beschriebenen Fall 15 familienanamnestisch und im klinischen und röntgenologischen Bild gewisse Parallelen mit dem Fall 11 von HELLWEG-LARSEN und MØRCH (1945), der von diesen Autoren als SILFVERSKIÖLD-Syndrom bezeichnet wird (SILFVERSKIÖLD 1925).

bb. Fall 16 (Abb. 28)

Ein anderer Patient mit disproportioniertem Zwergwuchs ist ebenfalls auf Grund seines äußeren Erscheinungsbildes und der röntgenologischen Veränderungen am Skelettsystem nicht in die bisher beschriebenen Formen der enchondralen Dysostosen vom Typ RIBBING, PFAUNDLER-HURLER oder MORQUIO einzuordnen. Ebenso besteht keine Eingliederungsmöglichkeit in den Formenkreis der Chondrodystrophie.

Es handelt sich um einen intelligenten Knaben. Phänotypisch könnte man infolge der Proportionen - sehr kurze Extremitäten, ein relativ langer, nach rechts geneigter Rumpf - eine Chondrodystrophie vermuten. Die Extremitäten zeigen folgende Längenmaße:

obere Extremitäten	31 cm	
Oberarme	15 cm	
untere Extremitäten	51 cm (rechts)	49 cm (links)
Oberschenkel	33 cm (rechts)	3o cm (links)

Gegen eine Chondrodystrophie sprechen jedoch rein phänotypisch der normal geformte, altersmäßig entwickelte Kopf ohne Veränderungen

Abb.28 P.,J.; 18 Jahre (Fall 16): "Sonderform des dysostotischen Zwergwuchses.

Abb.29 P.,J.: Mit 14 Jahren (Fall 16). Aufbaustörung der Wirbelkörper.

rungen des Gesichtsschädels sowie das Fehlen einer Sattelnase.

Die starken Deformierungen der großen Gelenke und die verkrümmten langen Röhrenknochen sind ebenfalls nicht typisch für das klassische Bild einer Chondrodystrophie. Bei unserem Patienten können wir rekurvierte Oberarme, im Varussinne deformierte Oberschenkel und eine leichte Varusstellung des rechten Unterschenkels beobachten. Die Hände sind ausgesprochen quadratisch , plump und tatzenförmig, wie sie in dieser Form auch besonders bei der FAUNDLER-HRLER'schen Erkrankung auftreten können.

Die Anamnese spricht ebenfall gegen eine Chondrodystrophie, bei der ja bereits bei der Geburt manifeste Symptome zu erkennen sind, wogegen unser Patient mit einer Größe von 54 cm und einem Geburtsgewicht von 3 500 g völlig unauffällig war. Erst nach dem ersten Lebensjahr wurde eine Wachstumsdefizit bemerkt. Das Laufen erlernte derKnabe mit 1 1/2 Jahren. Die Deformierungen entwickelten sich nach dem zweiten Lebensjahr. Jetzt traten auch Schmerzen in den Beinen beim Laufen auf.

Familienanamnestisch liegt weder Vererbung noch Konsanguinität der Eltern vor. Die Eltern sind jedoch relativ klein (1,57 m bzw. 1,60 m). Eine sechs Jahre ältere Schwester ist unauffällig und hat selbst ein normales Kind.

Röntgenbefunde:

Röntgenbefunde:

Die röntgenologischen Veränderungen des 18-jährigen Patienten betreffen in ausgeprägtem Maße die Epi- und Metaphysen und sprechen somit ebenfalls gegen eine klassische Chondrodystrophie. Sie zeigen dagegen mehr Parallelen zur Dysostosis MORQUIO oder PFAUNDLER-HURLER.

Schädel: Der Schädel ist außer einer etwas verlängerten Schädelbais unauffällig.

Wirbelsäule: Auf der Röntgenaufnahme der Wirbelsäule ist eine linkskonvexe Thorakalskoliose mit einer lumbalen Gegenschwingung zu beobachten. Die Zwischenwirbelräume sind im Alter von 14 Jahren im Bereich der Brustwirbelsäule verschmälert. Alle Wirbelkörper zeigen eine völlig aufgelockerte Struktur der Grund- und Deckplatten. Es besteht jedoch im Vergleich zu den Beobachtungen bei der Dysostosis MORQUIO und PFAUNDLER-HURLER nur eine sehr geringe Höhenabnahme der Wirbelkörper im oberen und mittleren Bereich der Brustwirbelsäule. Die Wirbelkörper der unteren Brust- und der Lendenwirbelsäule sind fast quadratisch geformt(Abb. 29). Auf der Vergleichaufnahme nach vier Jahren haben sich die Zwischenwirbelräume noch weiter verschmälert. Die Strukturen sind jedoch jetzt weniger unruhig als auf der Voraufnahme. Im Bereich der oberen und mittleren Brustwirbelsäule zeigen die Wirbelkörper eine angedeutete Fischwirbel-

form

form, die unteren Brust- und oberen Lendenwirbelkörper in geringem Maße keilförmig deformiert sind.

Beckenübersicht: Im Alter von 14 Jahren erkennt man ein insgesamt deformiertes Becken, das in fast rechtwinkliger Stellung zur Wirbelsäule steht. Auch zeigen sich dysplastische Hüftpfannen und beidseitig ein sehr weiter Hüftgelenkspalt. Beide Femurköpfe sind nur kirschkerngroß, wobei auf der rechten Seite noch zwei stecknadelkopfgroße Nebenkerne sichtbar sind. Die beiderseits vorhandenen Coxa vara zeigen kurze plumpe Schenkelhälse, während sich die Metaphysen nach der medialen Seite spornartig ausgezogen haben. Im Alter von 18 Jahren hat sich ein hohes Trochantermassiv ausgebildet. Die Pfannendysplasie besteht noch in vollem Umfang. Es ist jetzt eine knöcherne Verbindung der völlig deformierten Kopfkerne mit dem Pfannenboden vorhanden.

Schaftknochen: Alle langen Röhrenknochen sind schmal und zart und haben eine dicke Cortikalis..

Große Gelenke: Alle großen Gelenke zeigen ähnliche Veränderungen der Epi- und Metaphysen. Als Beispiel wird das Kniegelenk besprochen.

Kniegelenke: Die Kniegelenke zeigen im Alter von 12 Jahren hochstehende, bis an den verbreiterten Kniegelenkspalt reichende,

grazila

Abb.3o P.,J.: Mit 12 Jahren (Fall 16). Epi-metaphysäre Ossifikationsstörung an den unteren Extremitäten.

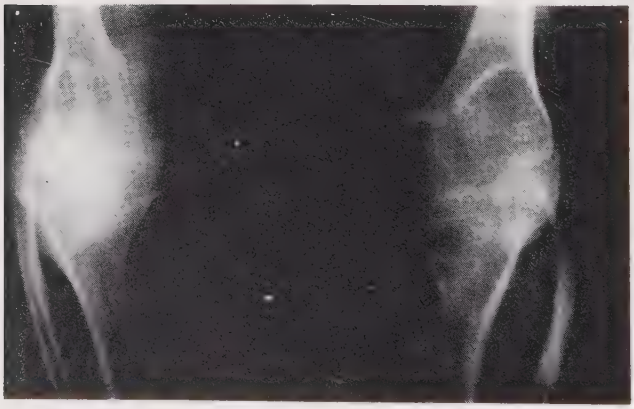


Abb.31 P.,J.: Mit 18 Jahren (Fall 16). Stillstand des unruhigen Ossifikationsprozesses mit deutlicher Deformierung der Kniegelenke als Endzustand.

grazile Fibulae mit kirschgroßen Kopfkernen. Die Femur- und Tibiaepiphysen sind insgesamt deformiert, altersentsprechend zu klein und unscharf begrenzt, z.T. sogar fragmentiert. Metaphysäre Störungen sind in Form von schnabelförmigen Auszie-hungen vorhanden. Es besteht eine deutliche Strukturunregel-mäßigkeit der epi- und metaphysären Begrenzungslinien. Am rechten Kniegelenk fehlt die Anlage der Patella, während sie auf der linken Seite aus zwei bohnengroßen Fragmenten besteht (Abb. 30).

Im Alter von 18 Jahren zeigt sich im Vergleich zur Voraufnahme eine Zunahme der Deformierungen der Schaftknochen, besonders der Fibula. Der Kniegelenkspalt ist jetzt verengt. Die Ossifikationsstörung ist zum Stillstand gekommen, und es ist insgesamt eine glatte Begrenzung im epi-metaphysären Be-reich vorhanden. Im Gegensatz zur früheren Aufnahme haben die Epiphysen an Größe zugenommen, zeigen jedoch keine normale Form. Es besteht eine völlige Obliteration der Epiphysenfugen. An beiden Kniegelenken ist jetzt auf der lateralen Aufnahme eine unregelmäßig gestaltete Patella von normaler Größe zu erkennen (Abb. 31).

Fußskelett: Das Fußskelett zeigt eine plumpe Form mit defor-mierten und zahlenmäßig reduzierten Fußwurzelknochen, die je-doch jetzt im Alter von 18 Jahren alle nachzuweisen sind (vgl. Abb. 31).

Handskelett:

Handskelett: Auf der Röntgenaufnahme der Hände im Alter von 13 Jahren sehen wir ein quadratisches Handskelett mit kurzen, plumpen deformierten Metacarpalia, ähnlich einer Zuckerhutform, und Phalangen, wie sie bei der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung beschrieben werden. Die Anlage der Carpalia ist verzögert. Os triquetrum, Os mulangulum major, Os capitatum und Os hamatum sind klein und deformiert vorhanden. Nur reiskerngroß und fragmentiert stellen sich die Epiphysenkerne der Metacarpalia dar (Abb. 32).

Im Alter von 18 Jahren zeigt sich am Handskelett ein Stillstand des Ossifikationsprozesses. Im epi-metaphysären Bereich sind keine unregelmäßigen Strukturen mehr zu erkennen. Die Carpalia sind alle vorhanden und haben an Größe zugenommen (Abb. 33).

Das klinische und röntgenologische Bild des Falles 16 läßt also keine Einordnung in bekannte Typen der enchondralen Dysostosen zu und ermöglicht infolge grundsätzlicher Unterschiede zur echten Chondrodystrophie auch diese auszuschließen. Die Röntgenaufnahmen zeigen wohl Veränderungen, die wir ebenfalls in ähnlicher Form bei der MORQUIO'schen oder PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung beobachten können, jedoch bei der Beurteilung des Gesamteindruckes - des Phänotypus und der Röntgenbefunde - muß eine Sonderform des dysostotischen Zwergwuchses angenommen werden. Nach MAU (1958) könnte man schlechthin von einer Dysostosis epi-metaphysarea sprechen, wobei hier die epi- und metaphysären Störungen in gleicher Intensität vorliegen.

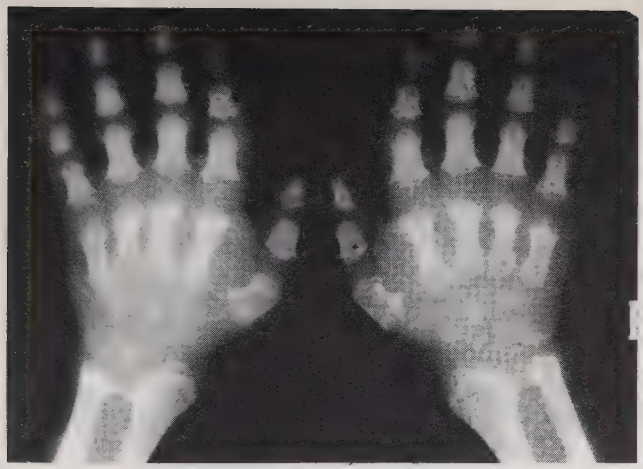


Abb.32 P.,J.: Mit 13 Jahren (Fall 16). Plumpes Handskelett. Epi-metaphysäre Wachstumsstörung. Ossifikationsrückstand der Handwurzelknochen.

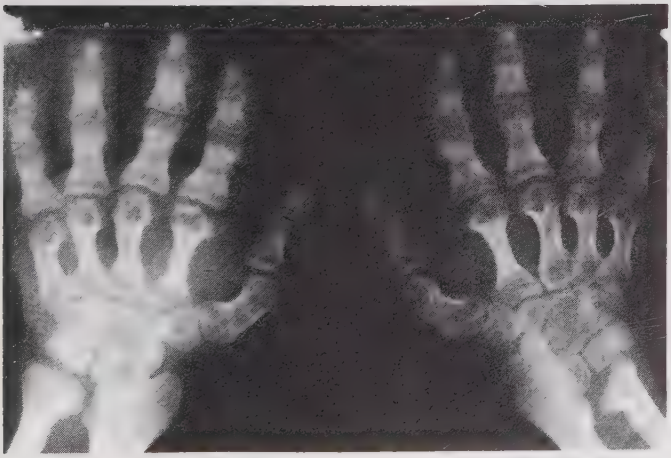


Abb.33 P.,J.: Mit 18 Jahren (Fall 16). Stillstand des unruhigen Ossifikationsprozesses. Verknöcherung aller Carpalia.

d. Leichtere Wachstumsstörungen

Fall	Name	Geschlecht	Alter	Größe
17	F.,B.	männlich	7 Jahre	1,13 m
18	R.,W.	männlich	7 Jahre	1,15 m
19	W.,B.	männlich	9 Jahre	1,26 m
2o	R.,B.	männlich	1o Jahre	1,28 m
21	D.,V.	männlich	11 Jahre	1,28 m
22	L.,M.	männlich	11 Jahre	1,29 m
23	R.,R.	männlich	13 Jahre	1,3o m
24	J.,W.	männlich	13 Jahre	1,4o m

Acht männliche Patienten können nicht in die bekannten Typen der enchondralen Dysostosen eingeordnet werden. Rein phänotypisch ist die Abweichung von der Norm bei einigen Patienten relativ gering (Abb. 34). Bei genauen Längenmessungen ergibt sich jedoch bei allen Knaben ein Wachstumsdefizit von 2 bis zu 18 cm.

Der Rumpf erscheint bei fünf Patienten gering verkürzt mit relativ kurzem Hals (Fall 17,2o,21,22 und 24), wobei besonders der Thorax etwas gedrungen erscheint (Abb. 35).

Nur im Fall 18 ist der Kopf proportional zu groß, Bei diesem Patienten ist auch eine verbreiterte Nasenwurzel vorhanden. Zwei Kinder zeigen eine Gesichtsasymmetrie (Fall 19 und 2o), während die Facies im allgemeinen nicht verändert sind.

Die Extremitäten sind in fünf Fällen (Fall 17,19,2223 und 24) in bezug auf die Länge unauffällig. Es besteht jedoch

bei

Abb.34 L.,M.; 11 Jahre
(Fall 22).

Abb.35 R.,B.: Mit 8 Jahren
(Fall 2o).

Abb.36 D.,V.; 11 Jahre
(Fall 21).

bei zwei Knaben eine Längendifferenz beider Beine von 1 , bzw. 2 cm(Fall 19 und 13).Bei den anderen Kindern finden wir eine gewisse Verkürzung der proximalen Extremitätenabschnitte, besonders der Oberarme.

Nur in drei Fall (Fall 18,2o und 21) zeigt sich ein im Verhältnis zur Norm etwas zu plumpes Hand- und Fußskelett. Bei einem Knaben (Fall 23) kann eine ausgesprochene Schwimmhautbildung zwischen den Fingern beobachtet werden.

Eine Einschränkung der Beweglichkeit wird bei vier Patienten (Fall 18,19,21 und 23) in geringem Maße im Hüftgelenk festgestellt, und nur in einem Fall im Kniegelenk beobachtet (Fall 18). Die anderen großen Gelenke sind bei allen Patienten frei beweglich.

Als Deformierungen finden wir bei den Kindern je dreimal eine Kyphose (Fall 17,18 und 23), Scapula alata (Fall 2o, 22 und 23), einen Beckenschiefstand (Fall 21,22 und 23) und Senkfüße (Fall 2o,21 und 23). In zwei Fällen ist ein Schiefhals (Fall 17 und 21), bei je einem Knaben eine verstärkte Lordose (Fall 19) und Genua vara (Fall 2o) vorhanden. Eine ausgeprägtere Deformität im Sinne von Genua valga mit Bevorzugung der linken Seite sehen wir nur bei einem Knaben (Fall 21: Abb. 36).

Die Geburt aller Kinder verlief normal und fand zum regelrechten Termin statt außer einer Geburt im 8. Monat (Fall 21) und einer Übertragung von einem Monat (Fall 22). Das Alter

der Mütter

der Mütter lag in zwei Fällen mit 37 und 41 Jahren über dem normalen, gebärfähigen Durchschnittsalter (Fall 2o und 21), Der Beginn der statischen Entwicklung der Kinder fällt in die Zeit vom 11. Monat bis zu einem Jahr und 6 Monaten. Die geistige Entwicklung ist in sechs Fällen gut (Fall 17,18,19,21,22 und 24), bei einem Kinde ausreichend (Fall 23), während ein Knabe die Hilfsschule besuchen muß (Fall 2o). Sprechen lernten die Kinder im Durchschnitt mit 1 1/2 Jahren, jedoch in einem Fall erst im Alter von sechs Jahren (Fall 2o).

Anamnestisch wurde bei einem Patienten seit dem vierten Lebensjahr ein watschelnder Gang beobachtet (Fall 18). Im Fall 23 bemerkten die Eltern eine Ausbildung von Genua valga im dritten Lebensjahr. Ein Knabe entwickelte sich bis zum vierten Jahr unauffällig (Fall 19), dann trat auch hier eine leichte Ermüdbarkeit beim Gehen auf. Die anderen Kinder kamen erst zwischen dem 7. und 13 Lebensjahr in ärztliche Behandlung, wobei eine mangelhafte Körperhaltung, Kyphosierung, Skoliose, ein schlechtes Gangbild und Senkfüße im Vordergrund standen.Erst auf Grund routinemäßig durchgeführter Röntgenuntersuchungen der anderen Gelenke konnte die dysostotische Genese erkannt werden. Es ergeben sich hierbei Parallelen mit der Beobachtung 11 von MAU (1958), , wobei der Autor betont, daß sich oft hinter der Diagnose einer jugendlichen Kyphose eine dysostotische Komponente verbergen kann.

Familienanamnestisch handelt es sich bei unseren

Patienten

Patienten um Solitärfälle. Ein familiäres Auftreten oder eine Blutsverwandtschaft ist nicht nachzuweisen. Fünf Knaben haben ältere Geschwister, die jedoch keine Zeichen einer enchondralen Verknöcherungsstörung erkennen lassen (Fall 18,19,2o,21 und 23). Im Fall 17 sind jedoch der Vater und Großvater von kleiner und gedrungener Gestalt. Auch die Muuter eines Knaben (Fall 2o) ist nur 1,5o m groß. Als Kind hatte sie eine "Hüfterkrankung" durchgemacht. Die Eltern der anderen Kinder sind klinisch und anamnestisch unauffällig.

Röntgenbefunde:

Schädel: Die Röntgenaufnahmen der Schädel unserer Patienten zeigen keine weiteren Besonderheiten außer einer in drei Fällen (Fall 17,2o und 22) zu beobachtenden Ober- und Unterkieferprognathie und einer im Fall 2o vorhandenen auffällig kleinen Sella.

Wirbelsäule: Die Wirbelsäulenaufnahme zeigt in sieben Fällen (mit Ausnahme des Falles 19) eine leichte Skoliose, während eine Kyphose und Lordose bei drei Patienten verstärkt ausgebildet sind (Fall 17,22 und 24). Das Röntgenbild der Wirbelsäule eines 13-jährigen Knaben (Fall 23) ist fast identisch mit der Abbildung 57 eines 17-jährigen männlichen Patienten von MAU (1958) und erinnert ebenfalls an eine juvenile Kyphose mit unruhiger Zeichnung der Abschlußplatten und mit besonders im unteren

Bereich

Bereich der Brustwirbelsäule keilförmig deformierten Wirbelkörpern. Es liegt auch hier eine gewisse Platyspondylie vor, während ein Abweichen von der normalen Breite vermißt wird. Die Grund- und Deckplatten zeigen unruhige Konturen. Es bestehen Randleistenossifikationsstörungen und eine Verschmälerung der Zwischenwirbelräume. Die Wirbelkörper sind in vier Fällen nur in geringem Maße in der Höhe gemindert (Fall 17,19, 2o und 23). Eine bikonvexe Form der Wirbelkörper im Bereich der mittleren Brustwirbelsäule sehen wir bei einem Patienten (Fall 19), während im Fall 21 nur die äußeren 2/3 der Lendenwirbelkörper bikonvex erscheinen mit einer Angelhakenform des 2. Lendenwirbelkörpers und keilförmiger Deformierung der unteren Brustwirbelkörper. Störungen der Ossifikation der Grund- und Deckplatten beobachten wir bei drei Patienten im Brustwirbelsäulen- (Fall 18,2o und 24) und in vier Fällen im Lendenwirbelsäulenbereich (Fall 18,2o,21 und 24; Abb.37). Es sind jedoch dabei z.T. nur einzelne Wirbelkörper betroffen. Im Fall 2o finden wir eine angedeutete Fischwirbelform im Lendenbereich.

Beckenübersicht: Die Form des Beckens ist bei allen Patienten normal. In fünf Fällen (Fall 17,18,2o,23 und 24) sind die proximalen Femurepiphysen altersentsprechend angelegt und bieten keinen Anhalt für eine Ossifikationsstörung. Nur einmal wird eine stark aufgelockerte Epiphysenfuge beobachtet. Bei einem Knaben (Fall 22) können wir beiderseitig abgeflachte Epiphysen

mit

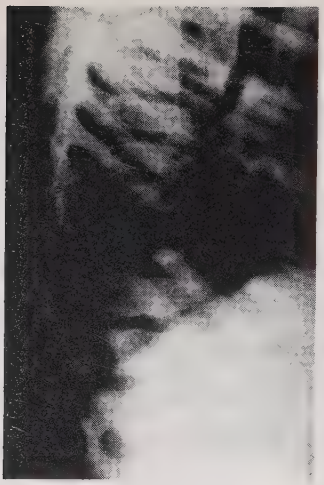


Abb.37 J.,W.; 13 Jahre.
(Fall 24).Platyspondylie.

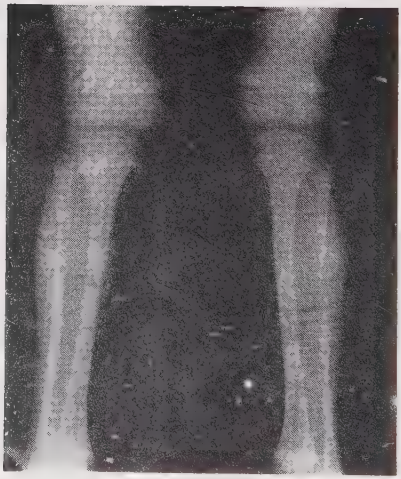


Abb.38 R.,W.: Mit 6 Jahren (Fall 18).
Wachstumsstörung im Kniegelenksbereich.

mit einem kleinen muldenförmigen Defekt in der Mitte der rechten Epiphyse erkennen. Ein anderer Patient (Fall 21) hat im Alter von 11 Jahren nur kirschgroße aufgelockerte Femurkopfkerne. Im Alter von sechs Jahren zeigt die Röntgenaufnahme im Fall 19 bei altersentsprechender Größe der Epiphysen multiple Mikrodefekte mit deutlich aufgelockerten Strukturen der Epiphysenfuge, die jedoch nach drei Jahren in nur noch geringem Maße nachweisbar sind. Eine Coxa vara mit Auflockerungsprozessen finden wir bei fünf Patienten (Fall 18,19,21,22 und 23).

Kniegelenke: Diese zeigen bei drei Patienten (Fall 19,23 und 24) keine Veränderungen, während in vier Fällen (Fall 17,2o,21 und 22) die Epiphysen zwar altersentsprechend groß sind, aber eine gewisse Abflachung der Femur- und Tibiakondylen vorhanden ist. Gleichzeitig ist im Fall 21 ein scholliger Zerfall der linken distalen Femurepiphyse zu erkennen. Bei einem Knaben (Fall 18) läßt sich im Alter von fast sechs Jahren eine deutliche Ossifikationsstörung der Epiphysenfugen nachweisen, wobei die Metaphysen nach medial und lateral schnabelförmig ausgezogen sind (Abb. 38). Die Patella ist in sieben Fällen unauffällig. Nur einmal kann die Abspaltung eines bohnengroßen Fragmentes beobachtet werden.

Fußskelett: Das Fußskelett zeigt bei zwei Knaben (Fall 2o und 22) eine leicht plumpe Form der Metatarsalia und weicht insgesamt wenig von der Norm ab.

Handskelett:

Handskelett: Bei fast allen Patienten sind in Form und Anzahl altersentsprechend angelegte Carpalia vorhanden. Nur im Fall 22 läßt sich eine zahlenmäßige Reduktion der Handwurzelknochen feststellen. Eine gewisse plumpe und verkürzte Form der Metacarpalia ist bei zwei Knaben (Fall 2o und 22) nachzuweisen. Am Metacarpus I können wir zweimal eine Pseudoepiphyse beobachten (Fall 19 und 21), dabei einmal in Verbindung mit akzessorischen Epiphysen der Grundphalanx II bis V. Die Phalangen sind ebenfalls bis auf eine geringe Verkürzung und Verplumpung im Fall 2o und 24 unverändert.

Ellenbogengelenke: Hier sind nur im Fall 22 epi- und metaphysäre Verknöcherungsstörungen vorhanden.

Schultergelenke: Im Fall 23 sehen wir rein metaphysäre Ossifikationsstörungen im Schultergelenk. Bei drei Kindern sind Veränderungen der Epi- und Metaphysen zu erkennen (Fall 17,18 und 21), die in zwei Fällen nur leicht ausgeprägt sind, während bei einem 11-jährigen Knaben (Fall 21) ein scholliger Zerfall beider proximaler Humerusepiphysen vorliegt.

II. Chondrodystrophie - als kongenital manifeste Form

Schon häufig stand die Abgrenzung der klassischen Chondrodystrophie (KAUFMANN 1892) von den bisher beschriebenen Erscheinungsformen der enchondralen Dysostosen zur Diskussion. In der Literatur wurde zuerst über Krankheitsbilder der Chondrodystrophie berichtet. Die erste wissenschaftliche Beschreibung der Chondrodystrophie stammt von SÖMMERING (1791), der sie noch als fetale Rachitis bezeichnet. PARROT (1887) schreibt ebenfalls über dieses Krankheitsbild und führt die Bezeichnung Achondrodysplasie ein, die auch von PORAK (1891) und PIERRE MARIE (1900) beibehalten wird. Von KAUFMANN (1892) stammt erst der Begriff der Chondrodystrophie, die er in seiner Monographie von der sogenannten fetalen Rachitis abgrenzt. Letztere wurde bis dahin als generelle Erklärungsmöglichkeit für fast alle Wachstumsstörungen großzügig benutzt. In der darauf folgenden Zeit werden viele Wachstumsstörungen unter dem Sammelbegriff der Chondrodystrophie betrachtet, obwohl ein Teil der damals beschriebenen Krankheitsbilder sicher nicht zu diesem Formenkreis gerechnet werden darf. Später faßt man einzelne Fälle, die erheblich vom klassischen Typ der Chondrodystrophie abweichen, als atypische Chondrodystrophie oder Abarten der Chondrodystrophie zusammen (KNIEST 1952). Erst JANSEN (1934) sieht solche Formen atypischer Chondrodystrophie als Krankheit sui generis an und bezeichnet sie als Dysostosis enchondralis. Er

trennt

trennt sie somit völlig von der Chondrodystrophie.

Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen der Chondrodystrophie und den anderen Formen der enchondralen Dysostosen zeigt sich im histologischen Bild. Bei der Chondrodystrophie besteht eine mangelhafte Knorpelbildungszone (CATEL 1944). Im Gegensatz zu dieser hypoplastischen Form erkennt man bei der hyperplastischen Form eine verstärkte, ins Regellose abgleitende Knorpelzellwucherung, woraus die breiten, pilzartigen Epiphysen an den Röhrenknochen resultieren. Eine Störung der normalen Ossifikation im Bereich der Epi- und Metaphysen findet man dagegen bei den anderen Formen der enchondralen Dysostosen. Eine Abgrenzung ist weiterhin nach dem Manifestationszeitpunkt, dem äußeren Erscheinungsbild und den Knochenveränderungen im Röntgenbild leicht möglich (GREBE und WEISSWANGE 1943) und soll hier am Beispiel zweier Patienten erläutert werden.

Fall	Name	Geschlecht	Alter	Größe
25	H.,E.	männlich	15 Jahre	1,16 m (Abb. 39)
26	S.,R.	männlich	9 Monate	o,64 m

Während bei den bisher beschriebenen Typen der enchondralen Dysostosen eine Manifestation des Krankheitsbildes erst mit zunehmendem Längenwachstum in den ersten Lebensjahren erfolgte, sind hier in beiden Fällen die typischen Symptome bereits bei der Geburt voll ausgebildet [+]. und sollen sich

schon

[+] H ÜNERMANN (1931); ECKHARDT (1940); CATEL (1944); HELLWEG-LARSEN (1945); FAIRBANK (1949); COCCHI (1950); KNIEST (1952); JACKSON, HANELIN und ALBRIGHT (1954).

Abb.39 H.,E.; 15 Jahre (Fall 25). Chondrodystrophie.

schon im 2. bis 3. Embryonalmonat entwickeln (COCCHI 1950; SCHÖN 1954). Nach WEIL (1958) liegt bei einem Foeten von 5 cm Länge bereits die Grundlage der Erkrankung vor.

Auch bei unseren Patienten besteht von Geburt an bei einem allgemeinen Minderwuchs ein Mißverhältnis zwischen Rumpf- und Extremitätenlänge. In beiden Fällen finden wir einen zu großen Hirn- und zu kleinen Gesichtsschädel und die für die Chondrodystrophie charakteristische Sattelnase. Die Hände der von uns untersuchten Kinder sind quadratisch mit einer angedeuteten Dreizackform, wie es typisch für die echte Chondrodystrophie ist, während die klinischen Bilder anderer Dysostosetypen auch unauffällige Handformen zeigen können (SILFVERSKIÖLD 1925; SCHÖN und TISCHENDORF 1954 u.a.). Ebenfalls spricht die Symmetrie aller Veränderungen an den Extremitäten für eine Chondrodystrophie im Gegensatz zu dem bei anderen Formen enchondraler Dysostosen auch vorkommenden partiellen Befall (SCHÖN und TISCHENDORF 1954). Der im Fall 25 zusätzlich vorhandene Befund von Hyperlordose, Skoliose, Pectus carinatum und Spitzhohlfuß ist für die Chondrodystrophie allerdings unspezifisch. Bei dem jüngeren Patienten (Fall 26) finden wir eine Hyperlordose und eine Sitzkyphose.

Familienanamnestisch läßt sich bei unseren Patienten keine dominante Vererbung nachweisen, die nach Beobachtungen von GREBE (1952) bei der Chondrodystrophie am häufigsten

vorkommt

vorkommt. Durch Sippenuntersuchungen dieses Autors konnte jedoch auch rezessiver Erbgang nachgewiesen werden. Nach MØRCH (1941) ist bei der Chondrodystrophie nur eine dominante Vererbung möglich.

Der 15-jährige Patient (Fall 25) ist das fünfte Kind einer 42-jährigen, normal großen Mutter und eines 50-jährigen, unauffälligen Vaters. Die Geschwister zeigen ebenfalls keine, vom normalen Phänotypus abweichende Veränderungen. Dieser Fall läßt gewisse Parallelen mit einer Beobachtung von GREBE (1952) erkennen, wobei dieser Autor festellen zu können glaubte, daß "chondrodysplastische" Kinder häufig von älteren Müttern am Ende einer größeren Geschwisterreihe geboren werden. Als Begründung hierfür wird von dem Autor die mit dem erhöhten Lebensalter der Mutter möglicherweise ansteigende Mutationsrate vermutet.Bei unserem jüngeren Patienten (Fall 26) kann in der Familienanamnese ebenfalls kein Anhalt für Konsanguinität oder familiäres Auftreten der Chondrodystrophie gefunden werden. Der Vater dieses Kindes ist jedoch von auffallend kleiner, gedrungener Gestalt. Auch im Schrifttum wird neben familiärem Auftreten über Solitärfälle mit phänotypisch unauffälligen Eltern berichtet (COCCHI 1952), RISCHBIETH und BARRINGTON (1913) sammelten Belege für die Vererbungsmöglichkeit der Chondrodystrophie, wobei für die Mehrzahl der Stammbäume rezessive Vererbung angenommen wird, während nur einzelne

Fälle

Fälle für eine Dominanz sprechen. VERSCHUER (1945) hält nach Beobachtungen einer nicht erblichen Chondrodystrophie bei Hennen nach vitaminarmer Ernährung eine exogene Entstehung nicht für ausgeschlossen (ECKHARDT 1940). Das isolierte Auftreten der Chondrodystrophie bei unseren Patienten würde nach VERSCHUER (1945) für eine Neuentstehung durch Mutation sprechen. Auch WIEDEMANN (1954) vertritt die Ansicht einer einfachen dominanten Mutation, wobei er das Gen "als sehr entwicklungsstabil mit starker Durchschlagskraft der Anlage" bezeichnet.

Röntgenologisch lassen sich einige konstante Unterschiede zwischen der klassischen Chondrodystrophie und den verschiedenen Formen der enchondralen Dysostosen feststellen, die auch bei unseren Patienten zu beobachten sind.

Als typische Schädelveränderungen finden sich auch bei ihnen der relativ zu große Hirnschädel und die sogenannten Stirnhöcker. Durch die Wachstumshemmung des Gesichtsschädels kommt es zur Ausbildung der charakteristischen Olympierstirn. Bei den anderen Formen der enchondralen Dysostosen sind von der Norm abweichende Schädelveränderungen nicht unbedingt zu fordern.

Die Wirbelsäule zeigt bei der Chondrodystrophie eine charakteristische Kyphose im Bereich des thoracolumbalen Überganges mit keilförmigen Deformierungen mehrerer Wirbelkörper

körper der unteren Brust- und oberen Lendenwirbelsäule, die bei den beschriebenen anderen Typen der enchondralen Dysostosen nicht immer vorhanden zu sein brauchen +). MARQUARDT (1949) betrachtet diese charakteristische Buckelbildung als eine bereits intrauterin erworbene, mechanisch entstandene Deformierung, die sich durch die bei dem chondrodystrophischen Foeten infolge des großen Kopfes und der kleinen Beine behinderte Aufrichtung der Wirbelsäule herausbilden. Auf Grund dieser Proportionen soll der Foet wie in der frühen, so auch noch in der späteren Embryonalzeit auf seinen großen Kopf "aufgerollt" bleiben. Die Wirbelkörper unserer beiden Patienten zeigen eine glatte Begrenzung. Es fehlen hier die bei den anderen Dysostosetypen vorkommenden charakteristischen Ossifikationsstörungen der Wirbelkörperabschlußplatten und der Randleisten.

Bei der Chondrodystrophie überwiegt - wie auch am Beispiel unserer Patienten erkennbar - auf der Übersicht das plumpe, abgeplattete Becken mit stark ausgebildetem Trochantermassiv. Der Beckeneingang erscheint durch das hervorspringende und evtl. gedoppelte, hochstehende Promunturium nierenförmig. Als Zeichen einer metaphysären Verknöcherungsstörung finden wir eine Hypoplasie des Schenkelhalses mit deutlicher Coxa vara Stellung. Bei den restlichen Dysostoseformen stehen neben den metaphysären Ossifikationsstörungen des Schenkelhalses auch

Veränderungen

+) MARQUARDT (1949); COCCHI (1950); WEIL (1958); MAU (1958).

Veränderungen des Femurkopfes im Vordergrund.

Im Fall 25 und 26 sehen wir eine glatte Begrenzung aller Epiphysen der großen Gelenke, die typisch für die Chondrodystrophie ist - im Gegensatz zu der unregelmäßigen Konturierung bei anderen Dysostosetypen [+]. COCCHI (1950) beschreibt die Epiphysen bei der Chondrodystrophie als breitgedrückt, pilzförmig, in der Längsachse hypo-, in der Querachse hyperplastisch, was sich auch bei unserem älteren Patienten (Fall 25) besonders deutlich in den Kniegelenken nachweisen läßt (SCHOEN und TISCHENDORF 1954). WEIL (1958) stellt als weiteres Unterscheidungsmerkmal ein verfrühtes Auftreten der Epiphysenkerne bei der Chondrodystrophie fest. Unsere Patienten zeigen dagegen eine altersentsprechende Anlage. Im Fall 25 kann jedoch bereits mit 14 Jahren eine fortgeschrittene Obliteration der Epiphysenfugen beobachtet werden.

Die Röhrenknochen erscheinen auf den Röntgenaufnahmen unserer Patienten insgesamt stark verkürzt, gedrungen, plump, mit dicker Compacta und ausgeprägten Muskelansätzen (COCCHI 1950), während bei anderen Formen enchondraler Dysostosen alle Übergänge von plumpen bis zu grazilen Schäften vorkommen können. Ein allgemein bekanntes und bei der klassischen Form der Chondrodystrophie konstant zu beobachtendes Charakteristikum ist die im Verhältnis zur Tibia zu lange Fibula, wie sie - von PIERRE MARIE zuerst beschrieben - auch

von

[+] KLEIN (1949); FAIRBANK (1949); COCCHI (1950); JACKSON (1951).

von anderen Autoren erwähnt wird.+) Die Fibula fördert so durch ihr wenig gestörtes Längenwachstum die häufig vorkommende Crus- und Genus varum Bildung. Diese Eigentümlichkeit findet nach JANSEN (1913) darin ihre Erklärung, daß die Tibia bereits pränatal unter einem konstanten Muskelzug steht und nach der Geburt beim Stehen und Gehen zusätzlich dem Druck des Körpergewichtes unterworfen sei. Die Fibula dagegen, die besonders zur Befestigung von Muskeln dient, sei dem Druck der Muskelwirkung und des Körpergewichtes viel weniger ausgesetzt.

Als ein typisches Merkmal der echten Chondrodystrophie können wir bei unseren Patienten die auffallend kurzen, breiten und plumpen Formen der Hände und Füße mit gleichmäßiger Verkürzung aller Strahlen beobachten, während wir bei den vorher beschriebenen Dysostoseformen auch schlanke Hand- und Fußskelette sehen können. Die Carpalia sind altersentsprechend angelegt und haben eine normale Form und Größe.

An Hand dieser beiden Beispiele ist wohl zu erkennen, daß es doch auf Grund einiger wesentlicher Unterschiede möglich ist, die Chondrodystrophie von bestimmten Krankheitsbildern der enchondralen Dysostosen klinisch abzugrenzen. Schwieriger wird jedoch die Differenzierung beim Auftreten von Übergangsstufen zwischen der klassischen Chondrodystrophie und den anderen Formen der enchondralen Dysostosen.

+) HÜNERMANN (1931); ECKHARDT (1940); COCCHI (1956) u.a.

C. Differentialdiagnose

1. Aseptische Knochennekrosen

Vielfach ist in der Literatur darauf hingewiesen worden, daß die aseptischen Knochennekrosen in zahlreichen Fällen ähnliche Bilder wie die enchondralen Dysostosen zeigen. Andererseits können epiphysäre Wachstumsstörungen röntgenologisch das Bild einer aseptischen Knochennekrose vortäuschen (WEIL 1958). So beschreibt u.a. HOLLÄNDER (1952) vier Fälle mit einer Dysostosis enchondralis epiphysarea, die das Bild einer PERTHES'schen Erkrankung darboten. Bei einem dieser Patienten waren die Hüftköpfe doppelseitig befallen. LOEBER (1956) beobachtete einen sechsjährigen Knaben mit generalisierten epiphysären Ossifikationsstörungen und fand hier ebenfalls Veränderungen der proximalen Femurköpfe im Sinne einer PERTHES'schen Erkrankung. Gleichartige Befunde stammen auch von anderen Autoren +). Deshalb versuchte man wiederholt, die PERTHES'sche Erkrankung von den enchondralen Dysostosen abzugrenzen. SILFVERSKIÖLD (1925), der statt von den enchondralen Dysostosen von "forme fruste of chondrodystrophia" spricht, will beide Erkrankungen dadurch voneinander trennen, daß einmal bei den enchondralen Dysostosen die Veränderungen der Hüftköpfe höhere Grade erreichen, d.h. deutlicher und extensiver auftreten, und zum anderen hier die Bewegungseinschränkung der Hüftgelenke

+) SILFVERSKIÖLD (1925); RIBBING (1937); ECKHARDT (1940); RÖSSLER (1951); DIENSBERG und FUEST (1959) u.a.

gelenke in sämtlichen Richtungen stärker ausgeprägt ist als bei der PERTHES'schen Krankheit. Diese Unterscheidungsmöglichkeit dürfte jedoch gerade bei schwer zu differenzierenden Fällen ihren Wert verlieren.

Nach BERNBECK (1951) findet sich bei den "subchondralen Verknöcherungsstörungen" im Gegensatz zum echten Morbus PERTHES eine bilaterale Symmetrie der Kernformen, während die initiale Sklerosierung der gesamten Epiphyse, die für die aseptische Knochennekrose pathognomonisch ist, hier fehlt. BERNBECK konnte auch einen längere Zeit beanspruchenden Ossifikationsprozeß mit anderen Ausheilungsformen beobachten. Der grundlegende Unterschied soll jedoch darin bestehen, daß bei den aseptischen Knochennekrosen schon einmal ein vollkommen normal verknöcherter Kopfkern vorgelegen hat, während es sich bei den enchondralen Dysostosen um eine primäre Entwicklungsstörung handelt. Von W.MÜLLER (1941) wird ein Zusammenhang der beiden Krankheitsbilder bestritten und besonders hervorgehoben, daß familiäres Auftreten und Doppelseitigkeit gegen eine PERTHES'sche Erkrankung sprechen, ebenso wie die bei der aseptischen Hüftkopfnekrose vorhandene Möglichkeit einer weitgehenden Restitution bei den enchondralen Dysostosen vermißt wird.

Beobachtungen von HOLLÄNDER (1952) und LOEBER (1956) sollen jedoch beweisen, daß auch bei den enchondralen Dysostosen röntgenologisch ein progredienter Zerfallsprozeß der Femurepi-

physen

physen wie bei einer PERTHES'schen Erkrankung nachzuweisen ist, wobei anschließend eine ausreichende Restitution bei geringer funktioneller Einschränkung stattfindet. Beide Autoren vertreten die Meinung, daß durch die Minderwertigkeit des Skelettgewebes im Rahmen der epiphysären Wachstumsstörungen die Ausbildung einer Hüftkopfnekrose als Sekundärschaden an den mechanisch am stärksten beanspruchten Stellen möglich ist. SCHRAMM (1952) sieht in dem bei den enchondralen Dysostosen bevorzugten Befall der offenbar gegen mechanische Belastung besonders anfälligen Hüftgelenke die statisch-traumatisch Beeinflussung dieser Systemerkrankung bestätigt und glaubt hierin eine echte Verwandtschaft zur PERTHES'schen Erkrankung zu finden. Der von vielen Autoren erhobene Einwand, daß die Doppelseitigkeit des Hüftkopfbefalles gegen eine PERTHES'sche Erkrankung spräche, ist nach LOEBE (1956)nicht mehr berechtigt, seitdem BERNBECK (1951) auf Grund seiner Beobachtungen dieser aseptischen Knochennekrose einen doppelseitigen Befall in 25 % der Fälle registrieren konnte.

Nach MAU (1958) ist es nicht möglich, einen scharfen Trennungsstrich zwischen aseptischen Knochennekrosen und enchondralen Dysostosen zu ziehen, da ein fortlaufender Übergang von den schweren Bildern der Dysostosis epi-metaphysarea und der Dysostosis epiphysarea über ihre leichten Formen bis zu den leichtesten Vorstufen einer aseptischen Nekrose bestehen.

Nach

Nach der Meinung dieses Autors spricht ein einseitiger Befall des Hüftkopfes für das Zurücktreten eines endogenen Faktors. Er betont jedoch, daß Seitendifferenzen des Befalles nicht gegen eine dysostotische Genese sprächen.

SEIFERT fordert bereits 1939 bei perthesähnlichen Hüfterkrankungen immer durch generelle Röntgenuntersuchungen nach einer Systemerkrankung zu forschen. MAU (1958) kann durch gezielte Untersuchungen der Kinder mit aseptischen Nekrosen zumindest dysostotische Feinzeichen beobachten, wobei im allgemeinen doppelseitiger und frühzeitiger Befall sowie familiäres Auftreten vorhanden waren. Die aseptischen Knochennekrosen beruhen nach MAU (1958) auf einem konstitutionellen Faktor, der seinem Wesen nach ebenfalls eine dysostotische Grundlage hat.

2. Rachitis

In der Anamnese der Kinder mit einer enchondralen Dysostose können wir häufig hören, daß sie angeblich einmal an einer Rachitis erkrankt gewesen wären. Auch in unserem Krankengut berichten in sechs Fällen die Eltern über eine durchgemachte Rachitis der Kinder zwischen drei Monaten und vier Jahren, wobei es sich in je einem Fall um ein Kind mit Chondrodystrophie, PFAUNDLER-HURLER'scher Erkrankung, einen Sonderfall dysostotischen Zwergwuchses und in drei Fällen um leichtere Wachtumsstörungen

störungen handelt. Da wohl doch die Diagnose Rachitis zu oft gestellt wird und auch eine enchondrale Dysostose nicht immer erkannt wird, sind nach MAU (1958) die Angaben über eine überstandene Rachitis in solchen Fällen mit Vorsicht zu bewerten. MAU spricht auch von einer möglicherweise vorkommenden Kombination beider Erkrankungen.

Einige Autoren versuchen, grundlegende Unterschiede zwischen der Rachitis und den enchondralen Ossifikationsstörungen zu finden. So sieht u. a. HURLER (1919) einen Unterschied in der bei der Rachitis vorhandenen Hypermobilität im Gegensatz zu der Behinderung der Exkursionsfähigkeit der Gelenke bei der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung. Auch die rachitische Buckelbildung soll im Verhältnis zur PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung mehr abgeflacht erscheinen und nicht etwa gibbusartig spitz. So deutliche Unterschiede dieser Art fordern zu wollen, ist wohl bei der Abgrenzung der Rachitis von den enchondralen Dysostosen nicht gerechtfertigt. Es ist sicher eher die Meinung von MAU (1958) zu vertreten, daß besonders frühkindliche dysostotische Knochenveränderungen und auch die grobklinischen Zeichen beider Krankheitsbilder eine deutliche Ähnlichkeit aufweisen. Um eine genaue Diagnose stellen zu können, ist auf den histologischen Befund nicht zu verzichten, der die für die Rachitis typische Überproduktion von nicht verkalktem osteoidem Gewebe zeigt. Neben allen anderen Untersuchungen spricht für eine

Rachitis ebenfalls die günstige Veränderung durch Vitamin D (DEAILSFORD 1952). Bleibt der Vitamin-D-Effekt aus, so muß außer einer enchondralen Dysostose auch eine

3. Genuine, vitamin-D-resistente Rachitis

in Erwägung gezogen werden. Die für diese Erkrankung typischen Symptome entwickeln sich erst im zweiten Lebensjahr und später. Die Blutacidose fehlt hier im Gegensatz zur echten Rachitis im akuten Stadium, während die anderen blut- und harnchemischen Untersuchungen annähernd gleiche Ergebnisse aufweisen.

Enchondrale Ossifikationsstörungen müssen weiterhin von den verschiedenen Erscheinungsformen der

4. renalen Rachitis

differentialdiagnostisch abgegrenzt werden. Bei dem ABDERHALDEN-FANCONI-Syndrom weist die hier charakteristische Störung des Aminosäurestoffwechsels verbunden mit einer Cystinablagerung im retikulo-endothelialem System auf die richtige Diagnose. Die hier mangelhaft abgebauten und daher körperfremd wirkenden Eiweißstoffe schädigen die Nierenglomeruli im Sinne einer Glomerulonephrose, wodurch das Glomerulusfilter auch für normales, körpereigenes Eiweiß durchlässig wird. Im Laufe von Jahren entwickelt sich auf dem Wege einer mephrosklerotischen Schrumpfniere mit Blutdruckerhöhung, Reststickstoffsteigerung

und

und erhöhten Phosphatwerten eine hyperphosphatämische echte renale Rachitis. Die Knochenveränderungen betreffen hier vor allem die Metaphysen. Die blutchemischen Werte zeigen eine Erniedrigung von anorganischem Phosphat, eine normale oder leicht erhöhte alkalische Phosphatase, verminderte Alkalireserve und eine Erhöhung des Gesamteiweißes. Der Calciumspiegel ist normal oder nur leicht erhöht bei bestehender Hypokaliämie. Im Urin sehen wir eine Hyperaminoacidurie mit alkalischer Reaktion und erniedrigtem spezifischen Gewicht.

In der Anamnese ist wie bei den enchondralen Dysostosen ein unauffälliger Phänotypus und ein normales Gewicht bei der Geburt zu finden. Auch die anfängliche Entwicklung der Erkrankten weicht nicht von der eines normalen Kindes ab. Ein Wachstumsstillstand ist hier jedoch bereits im ersten Lebensjahr zu beobachten, während ein späteres Auftreten gegen diese Störung im Aminosäurestoffwechsel spricht. Auch das

ALBRIGHT-BUTTLER-BLOOMBERG-Syndrom

mit rachitischen Knochenveränderungen muß gegen die enchondralen Dysostosen abgegrenzt werden. Hier ist jedoch der Kinderwuchs in vielen Fällen nur gering. Ätiologisch handelt es sich bei diesem Krankheitsbild um eine mangelhafte Phosphat-Rückresorption in den funktionsgestörten Nierentubuli. Die Diagnose ist blutchemisch durch Hypophosphatämie, oft

erhöhte

erhöhte alkalische Phosphatase und die bestehende Hyperphosphaturie zu erklären. Familiäres Vorkommen mit dominantem Erbgang wird auch hier beobachtet.

Den letzten beiden als renale Rachitis bezeichneten Störungen liegt also eine tubuläre Niereninsuffizienz mit Störungen des Mineralstoffwechsels zugrunde. Erst eingehende Blut- und Harnuntersuchungen, gegebenenfalls die Knochenbiopsie - am besten durch Punktion der Cristae ilicae ventrales - gestatten es, diese Krankheitsbilder differentialdiagnostisch einzuordnen und auch von den enchondralen Dysostosen abzugrenzen.

5. KASCHIN-BECK'sche Erkrankung

Die röntgenologischen Befunde der KASCHIN-BECK'schen Erkrankung, die von GOLDSTEIN und NIKOFOROV (1931) beschrieben wurden, weisen eine außerordentliche Ähnlichkeit mit den enchondralen Dysostosen auf. Das Krankheitsbild ist jedoch noch nicht als einheitlich anerkannt. Unter den wenigen bisher beschriebenen Krankheitsfällen wurde oft eine Identität mit der MORQUIO'schen Erkrankung angenommen. Nach SCHOEN und TISCHENDORF (1954) handelt es sich wahrscheinlich um eine Variante der anlagebedingten Chondrodystrophie. Ursprünglich wurde ein endemisches Auftreten dieser Erkrankung bei Bewohnern des Urowflu"-Gebietes und des Transbaikalgebietes beschrieben. Wie bei den enchondralen Dysostosen erfolgt die klinische Manifestation in den ersten Lebensjahren. Es konnten aber patholo-

gisch

gisch-anatomische Veränderungen auch an Embryonen nachgewiesen werden. Klinisch kann das greisenhafte Aussehen und die affenartige Körperhaltung zur differentialdiagnostischen Abtrennung gegendie enchondralen Dysostosen angeführt werden. Ätiologisch kann man bei diesem Krankheitsbild innersekretorische Drüsenstörungen - besonders der Schilddrüse - auch in Form von inkretorischer Toxinbildung, Avitaminosen, Erblichkeitsfaktoren oder eine Verwandtschaft mit dem Kretinismus in Erwägung ziehen.

6. Hypothyreosen

Die Knochenveränderungen bei Hypothyreosen im Sinne von Wachstumsstörungen können den dysostotischen Prozessen weitgehend gleichen. So beobachtet u.a. FAIRBANK (1949) beim Kretinismus die gleichen Wirbelkörperveränderungen im dorsolumbalen Bereich wie bei der PFAUNDLER-HURLER' und MORQUIO'schen Erkrankung. HURLER (1919) beschreibt, daß die beim Myxödem vorkommenden Symptome, die zurückgebliebene geistige Entwicklung, der disproportionierte Zwergwuchs, die groben Gesichtszüge, eine gewisse Cutis laxa, Nabelhernien und eine geringe Schweißneigung auch bei der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung festzustellen sind. Gegen das Bestehen eines Myxödems und für einen Morbus PFAUNDLER-HURLER sprechen dagegen die bei letzterer bestehenden weit offenen Lidspalten, der hier nicht kretinoide Gesichtsausdruck und das Fehlen atrophischer Störungen an Haaren und Nägeln. Der typische kretinoide Gesichtsausdruck ist

wohl

wohl als Differentialdiagnose nur bei ausgeprägten Fällen der A- bzw. Hypothyreose im Sinne des echten Kretinismus heranzuziehen, während er bei leichteren Formen der Schilddrüsenunterfunktion kein sicheres Unterscheidungsmerkmal darstellt.

Nach Beobachtungen von MAU (1958) fehlt bisher auch eine ausreichende Abgrenzung der enchondralen Dysostosen von den erwähnten hormonalen Störungen im histologischen Knochenpräparat, da auch bei den hypothyreotischen Zuständen eine Hemmung der Knorpelproliferation mit kurzen Zellsäulen vorliegt. Hier ist jedoch eine sogenannte "geordnete Knorpelruhe" zu erkennen.

Ein sicheres Unterscheidungsmerkmal der Hypothyreosen von den enchondralen Dysostosen ist die gute Beeinflussung der Ossifikationsstörungen bei Schilddrüsenunterfunktionszuständen durch Substitution des mangelnden Hormones mit Schilddrüsenpräparaten +).

+) BRAILSFORD (1952); MAU (1958); SWOBODA (1959) u.a.

D. Ätiologie

Bereits 1913 befaßte sich JANSEN mit der Ätiologie der Chondrodystrophie, wobei er zu dem Ergebnis kam, daß der Amniondruck im Uterus zu charakteristischen Aufrollungen des Embryos führe und so entsprechende Mißbildungen zur Folge habe. Der Minderwuchs käme so nach JANSEN durch Anämisierung und nachfolgende mangelhafte Ernährung des Gewebes zustande. Diese Theorie dürfte jedoch heute weitgehend überholt sein.

SCHWALBE (1909) betrachtet das Wesen der Chondrodystrophie als eine im Keimgut eines Elternteiles verankerte - also endogene - genotypische Anomalie des Wachstumsknorpels. Nach Mitteilungen dieses Autors sahen PARROT (1878), PORAK und DURANTE als Ursache der Chondrodystrophie eine durch kongenitale Infektion oder Intoxikation erfolgte Ernährungsstörung der Knorpelkeimzellen an und diskutierten dabei die Syphilis, Tuberkulose, Alkohol und Nikotin als ursächliche Faktoren. K.H.BAUER (1940) zählt die Chondrodystrophie zu der Reihe der Keimblatterkrankungen.

VERSCHUER (1945) glaubt als Ursache der Chondrodystrophie eine während des intrauterinen Lebens stattfindende Entwicklungshemmung des Wachstumsknorpels ohne Geschlechtsgebundenheit zu erkennen. RISCHBIETH und BARRINGTON (1913) beobachteten bei mehreren Stammbäumen in der Mehrzahl eine

rezessive

rezessive, vereinzelt jedoch eine einfach dominante Vererbung. Ebenso ist GREBE (1951 und 1952) der Meinung, daß auf Grund der bisherigen ätiologischen Untersuchungen die einzig wirklich beweisbare Ursache der Chondrodystrophie in einer krankhaften Erbanlage zu suchen sei. Neben einfach dominantem Erbgang wird auch von GREBE rezessive Vererbung festgestellt. MØRCH (1941) hält eine grundsätzlich durch Neumutation entstandene Chondrodystrophie mit einer darauf folgenden einfach dominanten Vererbung für wahrscheinlich. COCCHI (1952) stellt ein familiäres und solitäres Auftreten der Chondrodystrophie fest. Bei der Heirat von Homozygoten wird von ihm auch die von BRAILSFORD (1949) diskutierte Letalwirkung beobachtet. Er glaubt, daß es sich bei Einzelfällen um dominante Erbleiden mit schwacher Penetranz handelt und erwähnt für diese Fälle die Möglichkeit von erneut auftretenden Mutationen. Nach WIEDEMANN (1954) besteht bei der Chondrodystrophie einfach dominante Mutation, jedoch mit ausnahmsweise vorkommendem rezessivem Erbgang. Wegen der bei der Chondrodystrophie vorhandenen Gleichmäßigkeit des Phänotypus, z.B. das Auftreten als Mops- oder Dackeltyp, hält er das Gen für sehr entwicklungsstabil.

MUELLER (1949) sieht die Ursache der von ihr bei Kindern aus gesunder Familie beobachteten 'HAUNDLER-MUELLER'schen Erkrankung in einer multiplen Abartung verschiedener Organsysteme durch abwegige Keimqualitäten. Diese Meinung wird

auch

auch von BINSWANGER und ULLRICH (1933) für solitär auftretende Fälle von PFAUNDLER-HURLER'scher Krankheit vertreten. Nach ULLRICH (1943) soll ein einziges mutiertes Gen das so heterogen erscheinende Syndrom dieses Krankheitsbildes hervorrufen, wobei es sich nach seinen Beobachtungen um ein pleiotropes, monogenes und rezessives Erbleiden handeln soll.

DE RUDDER (1942) betont, daß die durch Lipoidablagerung bedingten Symptome des Formenkreises der amaurotischen Idiotie auch bei der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung anzutreffen sind und hält aus diesem Grunde eine echte Kombination von einem für die Phosphatdiathese und einem für die Ossifikationsstörungen verantwortlichem Gen für wahrscheinlich. Bei letzterem Gen soll es sich um eine der MORQUIO'schen Erkrankung ähnliche Symptomatik handeln. So wählt er auch als Überbegriff die Bezeichnung "dysostotischer familiärer Zwergwuchs" und unterscheidet den Typ MORQUIO ohne und den Typ PFAUNDLER-HURLER mit Phosphatidablagerungen.

FAIRBANK (1949) ist der Meinung, daß die Ätiologie der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung nicht einheitlich sei. Er lehnt die Meinung von HENDERSSON (194o) ab, der eine hypothalamische Störung als Ursache in Erwägung zieht und erwähnt selbst die wohl vorhandene Beziehung zu den Lipoidosen. FAIRBANK findet auch keine Beispiele für eine familiäre Entstehung.

Nach AEGLER (1951) handelt es sich bei der PFAUNDLER-

HURLER

HURLER'schen Erkrankung wie bei dem Morbus MORQUIO um eine rezessive Erbkrankheit mit sowohl häufig zu beobachtenden Verwandtenehen als auch Geschwistererkrankungen. Auf Grund der Lipoidablagerungen in den verschiedensten Geweben wird von ARGLER (1951) eine nur zeitlich und quantitativ verschieden starke Lipoidstoffwechselstörung für beide erwähnten Erkrankungen angenommen. Diese Stoffwechselstörung sei durch intermediäre, azelluläre - d.h. nicht an ein Organ, bzw. ein Organsystem gebundene - Dysfunktion bedingt. Der Autor sieht hierin eine Parallele zu den Phosphatidstoffwechselstörungen bei dem Morbus GAUCHER, NIEMANN-PICK und TAY-SACHS.

JELKE (1951) kommt in seinen Beschreibungen über die PFAUNDLER-HURLER'sche Erkrankung zu dem Schluß, daß der eigentliche Grund bisher unbekannt sei und erbliche Faktoren beteiligt seien. Auch nach seinen Beobachtungen sind die Eltern der erkrankten Kinder meist phänotypisch gesund, während häufig Konsanguinität zwischen Eltern und Großeltern besteht. HANHARDT (1953) betrachtet den Morbus PFAUNDLER-HURLER als hereditäre Lipoidspeicherung und glaubt, daß daraus die Polyphänie des Krankheitsbildes resultiert.

COCCHI (1950) bezeichnet die MORQUIO'sche und PFAUNDLER-HURLER'sche Erkrankung als rezessiv erblich mit relativ schwacher Penetranz, wobei er bei der ersteren eine Konsanguinität in 8 % der Fälle und bei dem zuletzt genannten Krankheitsbild in 14 % beobachtete. MAILSFORD (1952 und 1955)

nimmt

nimmt bei der MORQUIO'schen Erkrankung, die bei ihm "Chondro-osteodystrophie" genannt wird, einen Letalfaktor bei den Eltern an, der besonders bei Konsanguinität zur Auswirkung kommen soll. Auch die Mitwirkung von Intoxikationen und Infektionen wird diskutiert. Als die allen gemeinsame Ursache wird jedoch von ihm eine konstitutionelle Schwäche angesehen. CATEL (1944) hält eine endogene - wohl erblich bedingte - Insuffizienz des Knorpels für wahrscheinlich. AEGLER (1951) betont dazu, daß es sich bei der MORQUIO'schen und PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung um polysymptomatische Krankheitsbilder mit sehr großer Variabilität der einzelnen Veränderungen handelt, die als Folge der pleiotropen Wirkung eines einzelnen Gens zu phänotypisch ähnlichen Zustandsbildern führen. GREBE (1952) hält eine rezessive Erbanlage bei beiden Erkrankungen für wahrscheinlich. Nach neueren Beobachtungen dieses Autors (1959) gibt es innerhalb dieser beiden Krankheitsbilder, die er unter der Bezeichnung "dysostotischer Zwergwuchs" zusammenfaßt, mindestens vier genetische, voneinander unabhängige Kombinationsmöglichkeiten. Als genetis h selbständige Typen betrachtet er neben der MORQUIO'schen Erkrankung die Früh- und Spätform und eine rezessiv geschlechtsgebundene Erbform der PFAUNDLER-HURLER'schen Krankheit. Neben diese - nach ihm mit geringer intrafamiliärer Variabilität auftretenden - Krankheitsbilder stellt GREBE selbst beobachtete selbständig Familientypen, die sich durch deutliche intrafamiliäre Schwankungen im Ausprägungsgrad

der Zwergwuchsbildung

der Zwergwuchsbildung auszeichnen. Er beobachtete auf diese Weise zehn, jeweils einfach rezessiv erbliche seltene Krankheitsbilder mit klinischen und skelettpathologischen Unterschieden und nimmt hier in ätiologischer Hinsicht jeweils monomer erbliche, unabhängige und nur in homozygoter Form sichtbare Gene an.

Bei den erblichen multiplen Epiphysenstörungen, dem Morbus RIBBING, handelt es sich nach RÖSSLER (1951) um eine fehlerhafte Anlage und Entwicklung der enchondralen Verknöcherungszentren. Die ursprünglich knorplige Gelenkanlage soll nur unvollständig oder in falscher Weise durch das von den Ossifikationszentren ausgehende Knochengewebe ersetzt werden.

MAU (1958) vertritt die Ansicht, daß man es bei dem dysostotischen Formenkreis nur mit wenigen, vielleicht sogar bei den großen Gruppen lediglich mit einem, in verschieden weiten Schritten mutierten, gewissermaßen "eingerastetem" Hauptgen zu tun habe, das sich generell in einer Störung der enchondralen Ossifikation kundtun würde. Für eine multiple Allelie sprächen die oft vorhandenen Schwankungen in Manifestation und Lokalisation und ebenso gewisse Verschiebungen nach der metaphysären oder epiphysären Seite. Für diese beobachteten Variationsmöglichkeiten werden neben exogenen Faktoren auch Nebengene verantwortlich gemacht. Für die von MAU (1958) zusammengestellten Kombinationskrankheiten der enchondralen Dysostosen,

z.B.

z. B. das koordinierte Vorkommen dieser Ossifikationsstörungen mit einer Speicherkrankheit, macht der Autor die gemeinsame Wirkung zweier Hauptgene verantwortlich, von denen das eine als sogenanntes "Dysostosegen" bezeichnet wird. Für die sporadischen oder Solitärfälle nimmt er eine Erblichkeit bei rezessivem Erbgang oder auch das Auftreten einer Mutation von dominantem Charakter als durchaus möglich an. Dafür glauben NIERHOFF und WEBER (1956), daß bei den von ihnen beschriebenen Sonderformen der Epiphysenstörungen ein entwicklungsstabiles, sogenanntes schwaches Gen vorliegt. Auf Grund seiner geringen Penetranz wäre dieses Gen auch bei dominanter Anlage imstande, latent zu bleiben. Auf diese Weise könne es bei mehreren Generationen nicht in Erscheinung treten oder rufe nur leicht übersehbare Mikroformen hervor.

Für eine bei der Pathogenese verantwortliche Thesaurismose sprechen die Speicherungssymptome bei der PFAUNDLER'-HURLER'schen Erkrankung in den verschiedenen Organen, wie z.B. in Leber, Milz, Gehirn, Lymphknoten, Cornea und Knochenmark. Die frühere Meinung, daß es sich um eine Störung des Lipoidstoffwechsels handeln würde, brachte die enchondrale Dysostose in engen Zusammenhang mit den Lipoidosen wie Morbus GAUCHER, TAY-SACHS und NIEMANN-PICK'sche Erkrankung. So berichtet TUTHILL (1934) als erster über das Vorkommen von Lipoiden im Gehirn bei der PFAUNDLER-HURLER'schen Krankheit, die mit den

Speichersubstanzen

Speichersubstanzen wie sie bei der amaurotischen Idiotie vorkommen, übereinstimmen sollen. SCHMIDT (1942) konnte sogar in den Zellen von untersuchtem Knorpel gespeicherte Lipoide nachweisen, von denen JELKE (1951) annimmt, daß es sich dabei um eine Lipoid-Polysaccharidverbindung handelt, Mit der PAS-Reaktion fand WOLF (1954) im Knochenmark Polysaccharide in Lipoid- und Eiweißbindung. Als pathologische Speichersubstanz wurde von POTACS und SKALA (1959) ein saures Glykolipoid (Gangliosid) in schwerlöslicher Verbindung mit Eiweißkörpern in der Groß- und Kleinhirnrinde und in der Medulla oblongata nachgewiesen. Bei der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung sah WEIL (1958) abnorme Substanzen in den Zellen des Knochengewebes, in Milz, Leber, Herz, Gehirn und Cornea, ebenso wie in den Leukozyten. Da die Ablagerung im Gewebe nach der Meinung des Autors an der Interzellularsubstanz des Bindegewebes stattfindet , wobei es sich um ein Mucoprotein handeln soll, vermutet er, daß eine Störung des Baustoffwechsels das gesamten Binde- und Stützgewebes vorliegt.

Zu den Veränderungen der corpuscolären Bestandteiles des Blutes berichtet zum ersten Male ALDER (1938) über Granulationsanomalien der Leukozyten bei einem sonst unauffälligen gesunden Geschwisterpaar, das jedoch nach einigen Jahren schwere epi- und metaphysäre Ossifikationsstörungen erlitt. Von WIEDEMANN (1951) wird bei diesen Fällen an eine Spätform der

PFAUNDLER-HURLER'schen

PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung gedacht. Die Anomalien der weißen Blutzellen betreffen nach übereinstimmender Meinung verschiedener Autoren vorwiegend Zellen der myeloischen Reihe [+]. So fehlte auch nach WOLF (1954) bei Untersuchungen des Knochenmarkes die Beteiligung von Plasmazellen, Histiozyten und Megakariozyten bei zwei Geschwisterfällen, während die myeloische Reihe jeweils bis zum Promyelozyten I. Ordnung die typische ALDER'sche Granulation zeigte.

[+] REILLY (1941); REILLY-LINDSAY (1948); LINDSAY-GOTHAM-REILLY-SKAUEN (1948); BRUGSCH (1949); GASSER und ZELLWEGER (1951); ULLRICH und WIEDEMANN (1951); WOLF (1954) u.a.

E. Diskussion

Im Verlauf der Besprechung unserer Befunde machte es die Übersicht erforderlich, vergleichende und damit auch - bei der Problematik des Themas - diskutierende Gesichtspunkte einzufügen. So erfolgte die rein sachliche Diskussion bzw der Vergleich des anatomischen Substrates mit den Beobachtungen anderer Autoren sofort im Anschluß an die Wiedergabe der eigenen Befunde.

Bei den von uns untersuchten 26 Patienten mit enchondralen Ossifikationsstörungen fanden wir im wesentlichen sechs unterschiedliche Formen. Es tauchte dabei immer wieder die Frage auf, ob sich die einzelnen Untergruppen wirklich in so charakteristischen Merkmalen unterscheiden, daß eine Zuordnung zu dieser oder jener Form mit Sicherheit möglich ist. So wurde bereits unter der Bezeichnung 'Morbus RIBBING, 'FAUNDLER-WURLER'sche und ORQUIO'sche Erkrankung eine Vielzahl von Krankheitsbildern beschrieben. Auf die bisher vorhandene Literatur und besonders die ersten Beobachtungen dieser verschiedenen Dysostosetypen durch andere Autoren verweisen wir bereits im Anfang unserer Befundbesprechung. Auf ähnliche oder unterschiedliche klinische oder röntgenologische Befunde in der Literatur nahmen wir ebenfalls schon an Hand der Beschreibung der Krankheitsfälle aus den eben erwähnten Gründen Bezug.

Die Zuordnung zum Morbus RIBBING war vor allem auf

Grund

Grund der röntgenologisch nachweisbaren, rein epiphysär-generalisierten Ossifikationsstörungen noch relativ leicht und die Befunde dieser Patienten von den anderen Formen gut zu differenzieren. Bemerkenswert erschien uns bei dieser Erkrankung der relativ unauffällige Phänotypus und das Fehlen von besonderen Gelenkdeformitäten. Auch ein Wachstumsdefizit war nur in einem Fall deutlich. So leicht auch bei dieser Systemerkrankung durch generalisierte Röntgenuntersuchung die einwandfreie Diagnose gestellt werden kann, wird doch in der Praxis das Röntgenbild des Morbus RIBBING durch seine Ähnlichkeit mit den aseptischen Knochennekrosen immer wieder dazu führen, daß die Patienten mit dem Verdacht auf eine ERTHES'sche Erkrankung eingewiesen werden.

Dem Morbus RIBBING als rein epiphysäre Störung mußte auch bei unseren Patienten die weitaus größere Gruppe der Epi- und Metaphysenveränderungen gegenübergestellt werden. Trotz der in vielen Gesichtspunkten fließenden Übergänge bei dem gesamten Symptomenkomplex, gelang es, unter Berücksichtigung des klinischen und röntgenologischen Gesamtbildes in Anlehnung an die klassischen Beschreibungen der ersten Autoren, auch einige unserer Patienten dem Typ PFAUNDLER-HURLER und Morbus MORQUIO zuzuordnen.

Schon oft wurde an Hand der verschiedensten Symptome eine Unterscheidung zwischen diesen beiden Erkrankungen gesucht. Dabei galt bei der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung die in

Verbindung

Verbindung mit den Skelettveränderungen vorhandene Stoffwechselstörung im Sinne einer Thesaurismose als wesentliches Unterscheidungsmerkmal gegenüber der MORQUIO'schen Erkrankung, die von MORQUIO (1929) selbst als "Osteochondropathia sui generis" bezeichnet wird. So sollte also nach bisheriger Auffassung bei der MORQUIO'schen Erkrankung eine Dystrophie des Skelettsystems vorliegen, bei der eine Stoffwechselstörung bisher nicht nachgewiesen werden konnte.

Unabhängig von diesen - zunächst noch rein theoretischen - Erwägungen ließen sich beide Krankheiten bei unseren Patienten bereits in klinischer Hinsicht phänotypisch voneinander unterscheiden, wenn auch die für den Morbus PFAUNDLER-HURLER charakteristischen Merkmale nicht immer in ihrer Gesamtheit nachzuweisen waren*). So fehlte sogar bei einem Kind die bei der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung so häufig beschriebene Cornealtrübung**). Auch andere Autoren berichten über das Fehlen des als typisch angesehenen Merkmales***).

Röntgenologisch konnten wir eine ausgeprägte Schuhform der Sella, Suppositorienform der Phalangen sowie der Metacarpalia und Wirbelkörper in Angelhakenform nur bei dem Morbus PFAUNDLER-HURLER beobachten. Spindel- oder Hagebuttenform der Wirbelkörper fanden wir bei beiden Erkrankungen. Auch eine Ruderblattform der Rippel sahen wir bei beiden Dysostosetypen. Ob nun denen bei dem Morbus PFAUNDLER-HURLER nachweislich oft

anzutreffenden

---

*) LIEBENAM (1938); FAIRBANK (1949); ALGLER (1951); URBAN (1956).

**) HURLER (1919); GASTEIGER und LIEBENAM (1937); SCHARF (1941); WAGNER (1951); DAVID (1954); WILDE (1954).

***) ULLRICH (1943); NJA (1946); FAIRBANK (1949); MENGER (1951); GRIEBE (1952); WINKELMANN (1954).

anzutreffenden Röntgenbefunden - typische Sellaveränderungen, Suppositorienform der Phalangen und Metacarpalia, Angelhakenwirbel - eine wirklich so große Bedeutung bei der Differentialdiagnose zu den anderen epi-metaphysären Dysostosen, insbesondere dem Morbus MORQUIO, zukommt, kann nur durch vergleichende Untersuchungen mit charakteristischen histologischen bzw. noch besser histochemischen Befunden geklärt werden. Diese können dann als wirksame Stütze den klinischen Symptomen zur Seite gestellt werden. Das erscheint um so bedeutsamer, da einige Autoren der Ansicht sind, daß die Skelettveränderungen im Röntgenbild völlig übereinstimmen+). Wie wichtig die Hilfe einer histologischen und histochemischen Differentialdiagnose ist, zeigt die Tatsache, daß FANCONI (1948) nur bei der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung Ossifikationsstörungen der periostal wachsenden Mittelpartien der Wirbelkörper findet, während bei dem Morbus MORQUIO in größerem Maße die enchondral wachsenden Wirbeldeckplatten verändert sein sollen.

In anamnestischer Hinsicht ist bemerkenswert, daß die ersten klinischen und röntgenologischen Symptome bei der PFAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung bei unseren Patienten zwischen dem ersten und zweiten Lebensjahr auftraten, während sie bei dem Morbus MORQUIO zwischen eineinhalb und fünf Jahren beobachtet wurden. Von LIEBENAM (1938) wird für die MORQUIO'sche Krankheit das im Gegensatz zur PFAUNDLER-HURLER'schen

+)LIEBENAM (1938); DE RUDDER (1943); URBAN (1956) u.a.

HURLER'schen Erkrankung ausgesprochene familiäre Auftreten hervorgehoben. Wir sahen jedoch auch sporadische Fälle.

Weiterhin konnten wir als "Sonderformen des dysostotischen Zwerg- bzw. Minderwuchses" und als "leichte Wachstumsstörungen" Krankheitsbilder beschreiben, die sich in keine der bekannten Formen einordnen ließen. Hierbei waren an Hand der Literatur keine ähnlichen Beobachtungen nachzuweisen. Nur im Fall 15 fanden sich gewisse Parallelen mit dem als "SILFVERSKIÖLD-Syndrom" bezeichnetem Krankheitsbild. Wie bereits erwähnt, ließen wir uns bei der Zuordnung der Patienten zur Gruppe der "Sonderformen des dysostotischen Zwerg- bzw. Minderwuchses" vom Gesamteindruck - dem Phänotypus und den röntgenologischen Befunden - leiten, wobei jedoch im röntgenologischen Bild keine klare Differenzierung von der MORQUIO- oder FAUNDLER-HURLER'schen Erkrankung möglich war. Im Fall 15 traten jedoch metaphysäre Ossifikationsstörungen in den Vordergrund. Bei dem anderen Sonderfall (Fall 16) war die geringe Höhenabnahme der Wirbelkörper bei Ossifikationsstörungen der Grund- und Deckplatten mit vereinzelter Beteiligung der Randleisten besonders auffällig.

Für einige andere Patienten fanden wir den Überbegriff "leichtere Wachstumsstörungen". Diese Kinder waren mit oft nur geringem Wachstumsdefizit in der Mehrzahl phänotypisch fast unauffällig. Auch fehlten hier - bis auf in einem Fall vorhandene deutliche Genua valga - auffällige Deformierungen.

Bemerkenswert

Bemerkenswert ist es, daß diese Kinder erst relativ spät und vor allem wegen allmählicher Ausbildung einer Kyphose, Skoliose oder eines schlechten Gangbildes in ärztliche Behandlung kamen. Eine enchondrale Dysostose war auf Grund des klinischen Befundes nicht immer sofort zu vermuten und erst durch generalisierte, routinemäßige Röntgenuntersuchungen zu diagnostizieren. Röntgenologisch konnten bei den einzelnen Kindern verschiedene Stärkegrade in der Ausprägung der Ossifikationsstörungen nachgewiesen werden, die in wechselndem Maße die Epi- oder Metaphysen bevorzugten. In einigen Fällen bestanden ausgeprägte Knochenveränderungen, obwohl das klinische Bild fast völlig unauffällig war und keine Beschwerden geklagt wurden. Bei allen Patienten zeigten sich bevorzugt röntgenologisch nachweisbare Ossifikationsstörungen der Wirbelsäule, die wohl durch die besondere statische Belastung zu erklären sind. In keinem Fall waren alle Gelenke gleichzeitig betroffen. Die Erkrankung hatte sich vorwiegend in den Hüft-, Knie- und Schultergelenken lokalisiert. In diesem Zusammenhang zeigt sich wiederum die Notwendigkeit - wie es auch von MAU (1958) gefordert wird - bei allen Erkrankungen an Skoliose, Kyphose, aseptische Knochennekrosen, Coxa vara - die u.U. Beziehungen zu den enchondralen Dysostosen haben können, nach "dysostotischen Feinzeichen" (MAU) durch Röntgenuntersuchungen zu forschen.

Beide Fälle von Chondrodystrophie in unserem Krankengut

konnten

konnten wir schon in dem entsprechenden Abschnitt der Befundbesprechnung von den anderen Dysostosetypen differenzieren.

Bei der Untersuchung unserer Patienten legten wir auch besonderen Wert auf eine genaue Anamnese. Dem Vorkommen von Totgeburten, der Stellung der erkrankten Kinder in der Geschwisterreihe, dem Alter der Eltern bei ihrer Geburt, vorzeitiges Auftreten einer Arthrosis deformans galt bei der Erhebung einer eingehenden Anamnese unser besonderes Interesse, ebenso wie eventuell vorhandenen exogenen Einflüssen während der Schwangerschaft. In dem wir diese von MAU (1958) hervorgehobenen Fragen bevorzugt berücksichtigten, fanden wir in drei Fällen je zwei Totgeburten der Mutter vor der Geburt unserer Patienten. Zwölf dieser Patienten waren jeweils das letzte Kind, wobei die Gesamtzahl der Geschwister sechs mal zwei, drei mal drei, zwei mal fünf und ein mal sechs Kinder betrug. Vier der erkrankten Kinder hatten keine Geschwister, während in einem Fall der von uns untersuchte Knabe vor seiner gesunden Schwester geboren wurde. Die übrigen Patienten standen altersgemäß zwischen ihren Geschwistern.

Die Feststellung des Alters der Eltern bei der Geburt unserer Patienten ergab keine Besonderheiten. Während das Alter der Mütter 25 bis 30 Jahre betrug, standen die Väter im vierten Lebensjahrzehnt. Nur drei Mütter hatten das vierzigste Lebensjahr überschritten.

Bei einer von der Mutter im zweiten bis dritten

Schwangerschaftsmonat

Schwangerschaftsmonat durchgemachten Fischvergiftung (Fall 9) dürfte es sich wohl um einen mehr oder weniger bedeutungslosen Zufallsbefund handeln, obwohl nach BRAILSFORD (1952) Intoxikationen oder Infektionen für die Entwicklung einer enchondralen Dysostose nicht bedeutungslos sein sollen.

Das Problem der Erblichkeit wurde bereits bei der Besprechung der einzelnen Dysostosetypen diskutiert. Hervorzuheben ist noch einmal das Überwiegen von Solitärfällen. Bei den sporadisch aufgetretenen Erkrankungen sind die Eltern jedoch in sieben Fällen relativ klein+).Auch LACHNER und BLESSING (1955) berichten über Einzelfälle bei der MORQUIO'schen Erkrankung, wobei die Autoren die Frage offen lassen, inwieweit diese Solitärfälle doch auf irgendeine Weise den üblichen rezessiven Erbgang besitzen, der ja phänotypisch nicht unbedingt zu erscheinen brauche. Eine dominante Vererbung konnte über vier Generationen beim Morbus RIBBING (Fall 1,2,3,4) und über zwei Generationen bei einer dysostotischen Sonderform (Fall 15) nachgewiesen werden. Konsanguinität der Eltern oder Großeltern unserer Patienten war nur bei der MORQUIO'schen Erkrankung vorhanden (Fall 1o, 12 und 13).++)

Bei der Gegenüberstellung der progredient verlaufenden Formen der enchondralen Dysostosen mit der Chondrodystrophie als kongenital manifeste Form ergaben sich auch in therapeutischer Hinsicht einige wesentliche Unterschiede. Durch die

bereits

+) SCHAAP (1941); MØRCH (1941); MAU (1958) u.a.

++) BRAILSFORD (1945, 1952); COCCHI (1950); [illegible] (1951); [illegible] (1954) u.a.

bereits bei der Geburt vorhandenen vollausgeprägten Symptome der Chondrodystrophie ist eine spätere therapeutische Beeinflussung dieses Krankheitsbildes wohl kaum möglich. Die progredient verlaufenden Formen können vor allem durch Entlastungstherapie und korrigierende Maßnahmen in gewissem Grade günstig beeinflußt werden. So wurden z.B. unsere Patienten mit beginnenden Wirbelsäulendeformierungen für längere Zeit in einem Gipsbett gelagert. Auch die krankengymnastische Behandlung zur Kräftigung der Muskulatur und die Hydrotherapie standen bei den therapeutischen Maßnahmen immer im Vordergrund. Ebenfalls verhinderten entlastende Apparate und orthopädische Schuhe eine Verschlimmerung des Krankheitsbildes, indem sie die zusätzliche mechanische Belastung der Gelenke möglichst weitgehend verhüteten. Gute therapeutische Erfolge sahen wir beim Morbus RIBBING mit seinen ausgeprägten epiphysären Ossifikationsstörungen der Hüftköpfe. Nach monatelanger Behandlung im Rollengips war ein guter Aufbau der proximalen Femurköpfe nachzuweisen, die jetzt normale Konturen und glatte Strukturen zeigten (vgl. Abb. 5,6,7 und 8). Auch die intracondyläre X-Beinosteotomie, die zwischen dem 8. bis 15 Lebensjahr durchgeführt wurde, zeigte gute Ergebnisse.Einigen Patienten (Fall 9, 1o und 16), bei denen die unteren Extremitäten schwer deformiert waren, ist es möglich, auf Grund der Operativen Korrektur jetzt ohne Stock oder entlastende Apparate zu laufen.

Bemerkenswert ist noch das vergleichende Ergebnis einer

Nachuntersuchung

Nachuntersuchung einiger Patienten, die schon vor einigen Jahren erstmalig die Klinik aufgesucht hatten. Hierbei konnten wir bei den älteren Patienten, d.h. bei den über 16 Jahre alten, im Röntgenbild feststellen, daß der unruhige, fehlgeleitete Ossifikationsprozeß nach Verschmelzung von Epi- und Diaphysen in das ruhige Bild der abgeschlossenen, für die enchondralen Dysostosen typischen Deformierungen übergegangen war, wobei sich sogar vorher vorhandene Knochendefekte teilweise ausgeglichen hatten. Als Endzustand waren Knochendeformierungen mit besonderer Verbildung der Epiphysen nachzuweisen. Auch wurde ein vorzeitiges Auftreten einer Osteoporose und von arthrotischen Veränderungen beobachtet +).

Die Vielzahl der unter dem Sammelbegriff der enchondralen Dysostosen als selbständig angegebenen - und doch mitunter so ähnlichen Krankheitsbilder - läßt den Wunsch gerechtfertigt erscheinen, für alle diese Syndrome nach einer gemeinsamen Ursache zu suchen. Dabei stößt man zunächst auf die Schwierigkeit, daß für keine der Erkrankungen die eigentliche Ursache bisher bekannt ist und nur die Auswirkung im klinischen und röntgenologischen Bild in der Literatur genauer erfaßt worden ist. Die Tatsache, daß - abgesehen von den durch die entstandenen Deformitäten statisch bedingten späteren Veränderungen - eine Progredienz der Krankheitsbilder nur bis zum Abschluß der Pubertät nachweisbar ist, läßt wohl den einwandfreien Schluß zu, daß es sich prinzipiell um eine, die

Wachstumsvorgänge

+) (1935, 1952); HELWIG-LARSEN (1945); ANGLIN (1951); ... (1960); LOMAS (1959) u.a.

Wachstumsvorgänge im Knorpel-Knochengebiet beeinflussende Störung handelt. Dabei endet dann der Nachweis der Ätiologie in dem Begriff einer "Störung der Umbauvorgänge in der Knorpel-Knochengrenze" während des Wachstums.

Nur für einen Dysostosetyp, nämlich die PFAUNDLER' HURLER'sche Erkrankung ist bisher überhaupt eine Stoffwechselstörung angenommen worden. Wenn man nun für alle Formen der enchondralen Dysostosen eine gemeinsame Ursache suchen will, so könnten die genaue histologische Untersuchung und speziell das histochemische Bild zusammen mit exakten blutchemischen Ergebnissen zu einer Klärung führen. Dabei ist wohl als sicher anzunehmen, daß sich die primäre Störung in einer Abnormität des Knorpelaufbaus in der Wachstumszone äußert. So wäre dabei zu klären, ob es sich dabei nur um den pathologischen Aufbau von strukturell minderwertigem Knorpel handelt oder ob eine fehlerhafte chemische Struktur des an sich normal gebildeten Knorpels zu einer Ossifikationsstörung führt. Für beide Möglichkeiten wären Anhaltspunkte im klinischen Bild einmal bei der Chondrodystrophie und zum anderen bei anderen Dysostosetypen vorhanden.

Wie bei der Betrachtung des klinischen Bildes entsteht auch bei der Beurteilung der histologischen Ergebnisse das Problem, an dem pathologischen Substrat die Ursache und die sekundären Auswirkunge unterscheiden zu können. Dabei könnte -

wie

wie schon erwähnt - das histochemische Nativpräparat in Zusammenhang mit einer genauen Untersuchung der gesamten Stoffwechselsituation des Organismus (Chemie des Blutes, insbesondere Fermentbestimmungen) zu wichtigen Aufschlüssen führen.

F. Zusammenfassung

An Hand einer ausführlichen klinischen und röntgenologischen Beschreibung von 26 Patienten mit enchondralen Ossifikationsstörungen unternahmen wir den Versuch, hierbei unter dem Überbegriff "polytope enchondrale Dysostosen" verschiedene Formen dieser Erkrankung gegenüberzustellen. Dabei wurde diskutiert, inwieweit Beziehungen zwischen den einzelnen Dysostosetypen bestehen, und wir bemühten uns, prinzipielle Unterschiede ebenso wie gemeinsame Merkmale herauszuarbeiten.

Unter den von uns als "progrediente Formen der enchondralen Ossifikationsstörungen" beschriebenen Krankheitsbildern ließen sich die aus der Literatur bereits bekannten Dysostosetypen - nämlich der Morbus KIENBÖCK, Morbus PLAUT-BLUM-HURLER und die MORQUIO'sche Erkrankung - von den anderen Formen relativ gut differenzieren. Es zeigte sich jedoch auch an unserem Krankengut die große Variationsmöglichkeit innerhalb dieses "dysostotischen Formenkreises". So war auch in vielen Fällen eine Zuordnung unserer Patienten in bekannte Dysostosetypen nicht möglich. Wir betrachteten diese Patienten als "Sonderformen des dysostotischen Zwerg- beziehungsweise Minderwuchses" und unter der Bezeichnung "leichtere Wachstumsstörungen". Hierbei ist besonders hervorzuheben, daß die unter letzterem Begriff beschriebenen Kinder mit nur geringem Wachstumsdefizit und meist fehlenden auffälligen Deformierungen relativ unauffällig waren und -

verglichen mit den anderen Erkrankungsformen - erst spät unter dem Bild einer Skoliose, Kyphose, aseptischen Knochennekrose, Coxa vara u.a. in die Klinik kamen, wobei dann die dysostotische Genese erst durch routinemäßig durchgeführte generalisierte Röntgenuntersuchungen geklärt werden konnte. Im allgemeinen zeigte es sich, daß innerhalb der Krankheitsbilder mit Störungen der epi-metaphysären Ossifikation eine Differenzierung in verschiedene Formen sich ausschließlich durch die Befunde der Röntgenuntersuchungen oftmals schwierig gestaltete. Hier ließ meist erst die Betrachtung des Gesamtbildes eine Zuordnung zu einem bestimmten Dysostosetyp zu.

Die Chondrodystrophie bezeichneten wir als 'kongenital manifeste Form" und betonten hiermit, daß der wesentlichste Unterschied zu den anderen Dysostoseformen in den bereits bei der Geburt voll ausgebildeten Symptomen besteht.

In differentialdiagnostischer Hinsicht muß besonders hervorgehoben werden, daß sich vor allem hinter der Diagnose einer aseptischen Knochennekrose, insbesondere einer PERTHES'schen Erkrankung, eine dysostotische Genese verbergen kann, während sich z.B. Hypothyreosen und Rachitis - im Gegensatz zu den polytopen enchondralen Dysostosen - medikamentös gut beeinflussen und sich so gut unterscheiden lassen. Bei der renalen Rachitis läßt eine eingehende Blut- und Harnuntersuchung eine klare Differenzierung von den enchondralen Dysostosen zu.

Besonderen Wert legten wir auch auf die Nachunter-

suchungen

suchungen der Patienten, die bereits vor einigen Jahren die Klinik aufgesucht hatten. Hierbei konnte durch das Röntgenbild der Beweis erbracht werden, daß nach Abschluß der Pubertät gewöhnlich ein Stillstand des fehlgeleiteten, unruhigen Ossifikationsprozesses mit Übergang in das ruhige Bild der abgeschlossenen, für die enchondralen Dysostosen typischen Deformierungen stattfindet. Auch wurde eine vorzeitige Osteoporose und Arthrosis deformans beobachtet.

In therapeutischer Hinsicht zeigte sich an Hand von Beispielen eine gute Beeinflussung der progredient verlaufenden Formen der enchondralen Dysostosen durch Entlastungstherapie und konservative und operativ korrigierende Maßnahmen.

Zuletzt wird der Gedanke ausgesprochen, ob nicht in Zukunft durch generelle histologische, histochemische ebenso wie Untersuchungen der gesamten Stoffwechselsituation des Organismus bei den einzelnen Formen der polytopen enchondralen Dysostosen der Zusammenhang beziehungsweise der Unterschied zwischen den verschiedenen Krankheitstypen mit Störungen im Aufbau der Knorpel-Knochengrenze während des Wachstums einer genauen Klärung zugeführt werden könnte.

G. Literaturverzeichnis

ABGLER, O.: Kann der Morbus Morquio vom Gargoylismus als Morbus sui generis abgetrennt werden?
Ann. paediat. 176 (1951) 159

ALDER, A.: Konstitutionell bedingte Granulationsveränderungen der Leukozyten und Knochenveränderungen.
Schweiz.med.Wschr. 8o (195o) 1o95.

ARMATA, J. und Z. GOSCINSKA: Gargoylism (Hurler's syndrom) in an infant with second generation congenital syphilis.
Pediat. pol. 34 (1959) 1547.

ASCHOFF-EUGELMANN: Die Konstitutionspathologie in der Orthopädie.
Springer, Berlin 1928.

BAUER, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Springer, Berlin 1924.

BAUER, K.H. und W. BÖHM: Erbpathologie der Stützgewebe beim Menschen.
In: Handbuch der Erbbiologie des Menschen.
Bd.3, S. 166. Springer, Berlin 194o.

BERNBECK, R.: Zur Pathogenese der jugendlichen Hüftkopfnekrose,
Arch. orthop. Chir. 44 (195o) 165.

BERNBECK, R.: Kritisches zum Perthes-Problem der Hüfte.
Arch. orthop. Chir. 44 (1951) 445.

BINSWANGER, E. und O. ULRICH: Über die "Dysostosis multiplex" (Typus Hurler) und ihre Beziehungen zu anderen Konstitutionsanomalien.
Z. Kinderheilk. 54 (1933) 699.

BRAILSFORD, J.F.: Chondro-osteo-dystrophy. Roentenographic and clinical features of child with dislocation of vertebrae.
Amer. J. Surg. 7 (1929) 4o4.

BRAILSFORD, J.F.: Chondro-osteo.dystrophy; roentgenographic and clinical features of child with dislocation of vertebrae.
Brit. J. Radiol. 4 (1931) 83.

BRAILSFORD, J.F.: The radiology of bones and joints. Churchill, London 1945.

BRAILSFORD, J.F.: Chondro-osteo-dystrophy. J. Bone and Joint Surg. 34-B (1952) 53.

BRAKHAGE, G.: Zur Osteochondropathia multiplex familiaris (Dysostosis enchondralis). Arch. Kinderheilk. 130 (1943) 34.

BRANTE, G.: Gargoylism: A Mucopolysaccharidosis. Scand. J. clin. lab. Invest. 4 (1952) 43.

CAFFEY, J.: Pediatric X-ray Diagnosis. In: Year Book Publishers. Ed. 2, p. 639. Chicago 1950.

CAFFEY, J.: Gargoylism. Bull. Hosp. Jt. Dis. 12 (1951) 38.

CARLISLE, J.W. and R.A. GOOD: The Inflammatory Cycle. A Method of Sudy in Hurler's Disease. A.M.A.J. Dis. Child. 99 (1960) 193.

CATEL, W.: Differentialdiagnostische Symptomatologie von Krankheiten des Kindesalters. Georg Thieme, Leipzig 1944.

CHIARI, H.: Über familiäre Chondrodystrophia foetalis. Münch. med. Wschr. 1 (1913) 248.

COCCHI, U.: Polytope erbliche enchondrale Dysostosen. Fortschr. Röntgenstr. 72 (1950) 409.

COCCHI, U.: Erbschäden mit Knochenveränderungen. In: SCHINZ, H.R., BAENSCH, W.E., FRIEDL, E. und UEHLINGER, E.: Lehrbuch der Röntgendiagnostik, Georg Thieme, Stuttgart 1952.

DAVID, B.: Über einen dominanten Erbgang bei einer polytopen enchondralen Dysostose Typ PFAUNDLER-HURLER. Zschr. Orthop. 84 (1954) 657.

DIENSBERG, P.J. und H.FUEST: Zur Pathogenese der multiplen epiphysären Wachstumsstörungen. Zschr. Orthop. 91 (1959) 239.

ECKHARDT, H.: Körperliche Mißbildungen. In: Handbuch der Erbkrankheiten. Bd. 6, S. 157-364. Georg Thieme, Leipzig.

ELLIS, R.W.B.: Gargoylism.
Proc. roy. Soc. Med. 31 (1938) 770.

ELLIS, R.W.B., W. SHELDON and N.B. CAPON: Gargoylism (Chondro-Osteo-Dystrophie, corneal opasities, hepatosplenomegalie and mental deficiency).
Quart. J. Med. 5 (1935/36) 119.

FAIRBANK, H.A.T.: Dysplasia epiphysealis multiplex.
Brit. J. Surg. 34 (1947) 225.

FAIRBANK, H.A.T.: Chondro-osteo-dystrophie.
J. Bone Jt. Surg. 31-B (1949) 291.

FANCONI, G.: Über generalisierte Knochenerkrankungen im Kindesalter.
Helv. paediat. acta 3 (1948) 81.

GASTEIGER, H. und L. LIEBENAM: Beitrag zur Dysostosis multiplex mit Berücksichtigung des Augenbefundes.
Klin. Mbl. Augenheilk. 99 (1937) 433.

GOLDSTEIN, D. und P. NIKIFOROV: Über die sogenannte Kaschin-Beck'sche Krankheit.
Fortschr. Röntgenstr. 43 (1931) 321.

GREBE, H.: Kann Chondrodysplasie erworben sein ?
Zlb. Gynäk. 73 (1951) 1552.

a) GREBE, H.: Differentialdiagnose und Ätiologie der Chondrodysplasie.
Z. menschl. Vererb. und Konstit.Lehre 31 (1952) 254.

b) GREBE, H.: Zur Differentialdiagnose und Ätiologie multipler Epiphysenstörungen.
Z. Kinderheilk. 71 (1952) 243.

c) GREBE, H.: Gibt es eine rezessiv erbliche Chondrodysplasie (Chondrodystrophia foetalis, Achondroplasie) ?
Z. Kinderheilk. 71 (1952) 437.

GREBE, H.: Erblicher Zwergwuchs.
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 12 (1959) 343.

GREBE, H. und W.M.H. WEISSWANGE: Die Chondrodysplasie (Chondrodystrophia foetalis, Achondroplasie) und verwandte Systemerkrankungen im Röntgenbild.
Fortschr. Röntgenstr. 67 (1943) 99.

GRUBER, G.B.: Über die Morphologie der Chondrodystrophie beim Menschen.
Forsch. u. Fortschr. 17 (1941) 213.

GRUDZINSKI, Z.: Über eine neue mit Achondroplasie (Chondrodystrophie) verwandte Krankheitsform (Osteochondropathia multiplex GRUDZINSKI, Achondroplasia atypica SILFVERSKIÖLD, Dystrophie spongieuse épiphysaire systématisee GHIMUS)! Fortschr. Röntgenstr. 38 (1928) 873.

HANHARDT, E.: Die Rolle der Erbfaktoren bei den Störungen des Wachstums.
Schweiz. med. Wschr. 83 (1953) 198.

HELLWEG-LARSEN, H.F. und E.T.MØRCH: Genetic aspect of osteochondrodystrophy.
Acta path. microbiol. scand. 22 (1945) 335.

HIRSCH, S.: Generalized osteo-chondro- dystrophy.
J. Bone Jt. Surg. 19 (1937) 292.

HOLLÄNDER, L.: Die Größe der normalen kindlichen Femurkopfepiphyse im Röntgenbild.
Helv. paediat. acta 5 (1950) 484.

HOLLÄNDER, L.: Beitrag zur ätiologischen Erfassung der Perthesschen Krankheit.
Helv. paediat. acta 7 (1952) 573.

HÜNERMANN, C.: Chondrodystrophia calcificans congenita als abortive Form der Chondrodystrophia.
Z. Kinderheilk. 51 (1931) 1.

HUNTER, C.: A Rare Disease in 2 Brothers.
Proc. roy. Soc. Med. 10 (1917) 104.

HURLER, G.: Über einen Typ multipler Abartungen vorwiegend am Skelettsystem.
Z. Kinderheilk. 24 (1919) 220.

JACKSON, W.P.U.: An Irregulas Familial Chondro-Osseous Defect.
J. Bone Jt. Surg. 33-B (1951) 420.

JACKSON, W.P.U., J. HANELIN and F. ALBRIGHT: METAPHYSEAL DYSPLASIA, EPIPHYSEAL DYSPLASIA, DIAPHYSEAL DYSPLASIA AND RELATED CONDITIONS.
Arch. intern. Med. 94 (1954) 886.

JACOBSEN, A.W.: Hereditary Osteochondrodystrophia Deformans.
J.Amer. med. Ass. 113 (1939) 121.

<u>JANSEN, M.:</u> Über atypische Chondrodystrophie (Achondroplasie) und über eine noch nicht beschriebene angeborene Wachstumsstörung des Knochensystems: metaphysäre Dysostosis.
Z. orthop. Chir. <u>61</u> (1934) 253.

<u>JELKE, H.:</u> Gargoylism. Report of a case.
Ann. paediat. <u>177</u> (1951) 355.

<u>KAUFMANN, E.:</u> Untersuchungen über die sogenannte fetale Rachitis (Chondrodystrophia foetalis).
Reimer, Berlin 1892.

<u>KLEIN, H.:</u> Ein Beitrag zum Formenkreis der fetalen Chondrodystrophie.
Z. menschl. Vererb- u. Konstit.-Lehre <u>29</u> (1949) 551.

<u>KLOPFER, F. und F. STELZNER:</u> Vielfältige Formen von Epiphysenstörungen.
Z. orthop. <u>78</u> (1949) 12o.

<u>KNIEST, W.:</u> Zur Abgrenzung der Dysostosis enchondralis von der Chondrodystrophie.
Z. Kinderheilk. <u>7o</u> (1952) 633.

<u>KNY, W.:</u> Zur Kenntnis der Dysostosis multiplex Typus FAUNDLER-HURLER.
Z. Kinderheilk. <u>63</u> (1942) 366.

<u>KRESSLER, R.J. and E.E. AEGERTER:</u> Hurler's syndrome (Gargoylism).
J. Pediat. <u>12</u> (1938) 579.

<u>LACKNER, J.:</u> Zur Röntgendiagnostik polytoper enchondraler Ossifikationsstörungen, besonders der Dysostosis multiplex Pfaundler-Hurler, der Knochenchondromatose und der Chondroangiopathia calcarea.
Fortschr. Röntgenstr. <u>8o</u> (1954) 165.

<u>LACKNER, J. und A. BLESSING:</u> Zur Röntgendiagnostik polytoper enchondraler Ossifikationsstörungen des Erwachsenen. Mitteilungen zweier Fälle vom Typ Morquio.
Fortschr. Röntgenstr. <u>83</u> (1955) 49.

<u>LARSEN, H. und E.T. MØRCH:</u> 'Genetics aspects of osteochondrodystrophy, Silverskiöld's and Morquio's syndromes
Acta path. microbiol. scand. <u>22</u> (1945) 335.

<u>LAVES, W.:</u> Über ein neues System der Leukozyten.
Münch. med. Wschr. <u>5</u> (1951) 1256.

LEHMANN, J.C.: Die konstitutionell schwache Epiphyse und ihre Beziehungen zur Rachitis, Osteochondritis und Arthritis deformans.
Dtsch. Z. Chir. 178 (1922) 11.

LÉRI, A.: Une maladie congénitale et héréditaire de l'ossification: la pléonostéose familiale.
Bull. Soc. Méd. Paris 45 (1921) 1228.

LÉRI, A.: Une dystrophie osseuse généralisée congénitale et héréditaire: la pléonostéose familiale
Presse méd. 30 (1922) 13.

LIEBENAM, L.: Beitrag zur Dysostosis multiplex.
Z. Kinderheilk. 59 (1938) 91.

LINDSAY, S., W.A. REILLY, T.J. GOTHAM and R. SKANEN: Gargoylism: Study of Pathologic lesions and Clinical Review of 12 Cases.
Amer. J. Dis. Child. 76 (1948) 239.

LIPSCHUTZ, A.: Morquio's disease.
J. Pediat. 46 (1955) 403.

LOEBER, F.: Dysostosis enchondralis epiphysaria mit gleichzeitiger doppelseitiger aseptischer Hüftkopfnekrose - ein Beitrag zur Pathogenese der Perthesschen Krankheit.
Z. Kinderheilk. 78 (1956) 311.

LUCAS, J.J.C. und A.C. BOYLE: Osteochondrodystrophie (Morquio's disease) in three generations.
Lancet, Lond., Vol. II (1958) 130.

MARQUARDT, W.: Die Klinik und Röntgenologie der angeborenen enchondralen Verknöcherungsstörungen.
Fortschr. Röntgenstr. 71 (1949) 511, 794.

MATZEN, P.F.: Angeborene Systemerkrankungen des Skeletts.
In: Lehrbuch der Orthopädie. Teil I, S.367-377. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1959.

MAU, H.: Der Formenkreis der enchondralen Dysostosen.
Z. Orthop. 88 (1957) 393.

MAU, H.: Wesen und Bedeutung der enchondralen Dysostosen.
Georg Thieme, Stuttgart 1958.

MEISENHEIMER, H.: Ein Beitrag zur Frage der angeborenen subchondralen Knorpelverknöcherungsstörungen.
Fortschr. Röntgenstr. 84 (1956) 67.

ENGLER, W.: Dysostosis enchondralis Typ Pfaundler-Hurler (Dysostosis multiplex) mit besonderer Berücksichtigung von Frühfällen.
Z. Kinderheilk. 69 (1951) 74.

MORQUIO, L.: Sure une forme de dystrophie osseuse familiale.
Arch. Méd. Enf. 32 (1929) 129.

MØRCH, K.T.: Chondrodystrophic Dwarfs in Denmark.
Ejnar Munksgaard, København 1941.

MÜLLER, W.: Über Gelenkstörungen auf endokriner Basis.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 143 (1928) 137.

a) MÜLLER, W.: Das Bild der multiplen Störung der Epiphysenverknöcherung.
Z. Orthop. 69 (1939) 257.

b) MÜLLER, W.: Die "erbliche multiple Störung der Epiphysenverknöcherung" als typisches Krankheitsbild.
Fortschr. Röntgenstr. 59 (1939) 65.

MÜLLER, W.: Die Perthessche Krankheit als Erscheinungsform der Ermüdungs- und Abnutzungsreaktion des Skeletts und ihre Abgrenzung gegenüber den verschiedenen Epiphysenstörungen.
Fortschr. Röntgenstr. 63 (1941) 247.

MALLE, A.V. and L.H.HUC HALL: "Chondrodysplasia in twins".
Arch. Dis. Childh. 9 (1934) 51.

NIERMONT, H. und O. HÜBNER: Familiäre systematisierte enchondrale Dysostose bei 3 Geschwistern.
Z. Kinderheilk. 78 (1956) 497.

ODEAN, P.: Hereditary enchondral dysostosis. Twelve cases in three generationes mainly with peripheral location.
Acta radiol. (Stockh.) 52 (1959) 97.

ARNOT, J.: Les malformations achondroplasiques.
Soc. antrop., Paris 1878.

PFAUNDLER, M.v.: Demonstration über einen Typ kindlicher Dysostosen.
Jb. Kinderheilk. 92 (1920) 420.

PLATO, W. und O. SKALA: Zur Klinik und pathologischen Anatomie der Pfaundler-Hurlerschen Erkrankung (Gargoylism).
Neue Ost. Z. Kinderheilk. 4 (1959) 269.

RILEY, W.A.: The granules in the leukocytes in gargoylism. Amer. J. Child. 62 (1941) 489.

RILEY, W.A. and LIPPE, S.: Gargoylism (Lipochondrodystrophy): A Review of Clinical Observations in 18 Cases. Amer. J. Dis. Child. 75 (1948) 595.

RIBBING, S.: Studien über hereditäre, multiple Epiphysenstörungen. Acta radiol. (Stockh.) 34 (1937) 77.

RIBBING, S.: Hereditäre multiple Epiphysenstörungen und Osteochondritis dissecans. Acta radiol. (Stockh.) 36 (1951) 397.

RIMAUS, R.: Chondro-osteo-dystrophy (Brailsford) and its relation to other bone diseases. Acta orthop. scand. 11 (1940) 31.

RÖSLER, H.: Über das Krankheitsbild der erblichen multiplen Störung der Epiphysenverknöcherung. Z. Orthop. 80 (1951) 547.

SCHINZ, H.R., E.: Die normale Entwicklung des Knochensystems im Röntgenbild. Radiologische Praktika. Bd. XV, Georg Thieme, Leipzig 1931.

a) RUDDER, B.DE: Über "Phophatdiathese" und ihr Verhältnis zur Dysostosis multiplex und Dysostosis Morquio. Z. Kinderheilk. 63 (1942) 407.

b) RUDDER, B. DE: Über familiär-dysostotischen Zwergwuchs. Fortschr. Erbpath. 6 (1942) 57.

RUDDER, B. DE und E. KLAPER: Zur Phaenogenese primordialen Zwergwuchses. Z. Kinderheilk. 68 (1950) 567.

RUTT, A.: Ein Beitrag zum Krankheitsbild der Chondrodystrophia tarda. Z. Orthop. 83 (1953) 909.

SCHULZ, J.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Dysostosis multiplex (Hurler) unter besonderer Berücksichtigung der Erbverhältnisse. Graefes Arch. Ophth. 143 (1941) 477.

SCHULZ, H.R.: Dysostosis multiplex Hurler und identische Krankheitsbilder. Erbarzt 11 (1943) 142.

SCHINZ, H.R. und A. FURTWÄNGLER: Zu Kenntnis einer hereditären Osteoarthropathie mit recessivem Erbgang.
Dtsch. Z. Chir. 2o7 (1927) 398.

SCHMIDT, M.B.: Die anatomischen Veränderungen des Skeletts bei der Hurlerschen Krankheit.
Zbl. allg. Path. path. Anat. 79 (1942) 113.

SCHMIDT, R.: Eine bisher noch nicht beschriebene Form familiärer Hornhautentartung in Verbindung mit Osteopathie.
Klin. Monatsbl. Augenheilk. 1oo (1938) 61o.

SCH[illegible], R. und [illegible]. TISCHE[illegible]D[illegible]RF: Krankheiten der Knochen, Gelenke und Muskeln. In: Handbuch der Inneren Medizin.
Bd. 6, Teil I, S. 655-666. Springer 1954, Berlin-Göttingen-Heidelberg.

SCHRAM[illegible]: Über polytope enchondrale Dysostosen.
Verh. Dtsch. Orthop. Ges. 4o. Kgr. (1952) 3o4.

SC[illegible]ART[illegible], K. und [illegible]. ID[illegible]: Über die Dysostosis enchondralis.
Mschr. Kinderheilk. 81 (1939) 17.

SE[illegible], R. und E. [illegible]: Ein Beitrag zur Frage der enchondralen epiphysären Dysostose.
Helv. paediat. acta 5 (195o) 461.

SILFVERSKI[illegible]LD, N.: A "forme fruste" of chondrodystrophia with changes simulating several of the known "local malacies".
Acta radiol. (Stockh.) 4 (1925) 44.

SILFVERSKIÖLD, N.: Sur la quéstion de l'achondroplasie atypique et de la forme périphérique.
Acta radiol. (Stockh.) 5 (1926) 223.

SWOBODA, W.: Über enchondrale Dysostosen (Drei Fälle von sogenannter Morquio-Brailsfordscher Krankheit).
Öst. Z. Kinderheilk. 8 (1953) 226.

SWOBODA, W.: Grenzen des Normalen und Anfänge des Pathologischen im Röntgenbild des kindlichen Skelettes.
Mschr. Kinderheilk. 1o7 (1959) 177.

TOWNSEND-COLES, W.F.: Report of Seven Cases of Chondro-osteodystrophy (Morquio's Disease).
Arch. Dis. Childh. 29 (1954) 7.

ULLRICH, O.: Die PFAUNDLER-HURLERsche Krankheit. Dysostosis multiplex (HUSLER) - Dysostotische Idiotie (HÄSSLER) - Familiär-dysostotischer Zwergwuchs; Typ Pfaundler-Hurler (DE RUDDER) - Gargoylismus (ELLIS-SHELDON und CAPON). Ein Beitrag zum Problem pleiotroper Genwirkung in der Erbpathologie des Menschen.
Ergebn. inn.Med. Kinderheilk. 63 (1943) 929.

ULLRICH, O.: Über pleiotrope Genwirkung in der Erbpathologie des Menschen.
Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre 27 (1944) 651.

ULLRICH, O. und H.R. WIESMANN: Zur Frage der konstitutionellen Granulationsanomalien der Leukozyten in ihrer Beziehung zu enchondralen Dysostosen.
Klin. Wschr. 31 (1953) 1o7.

URBAN, N.: Zur Dysostosis enchondralis im Kindesalter.
Klin. Wschr. 33 (1955) 1o7.

URBAN, N.: Zur Dysostosis enchondralis im Säuglingsalter.
Arch. Kinderheilk. 153 (1956) 23o.

VALENTIN, B.: Über eine eigenartige, bisher unbekannte Form multipler Epiphysenstörungen.
Fortschr. Röntgenstr. 29 (1922) 12o.

VALENTIN, B.: Pléonostéosis familiaris (Léri).
In: SCHWALBE, E. und G.B. GRUBER: Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. Bd. 3, Teil III, S. 5o2. Fischer, Jena 1937.

VERSCHUER, O.v.: Erpathologie. 3. Aufl. Steinkopf-Verlag, Dresden und Leipzig 1945.

VIRCHOW, R.: Über die fötale Rachitis.
Virchows Arch. path. Anat. 13 (1858) 323.

WAGNER, F.: Beitrag zur Frage der Dysostosis multiplex (Pfaundler-Hurler) mit Fehlbildungen der Bowmannschen Membran.
Z. Kinderheilk. 69 (1951) 179.

WACHTER, R.: Nonendocrine Deviations from the Normal Pattern of Osseous Development.
Amer. J. Dis. Child. 82 (1951) 519.

MARKANY, J. and A.G. MITCHELL: Atypical Chondrodystrophy. J. Pediat. 4 (1934) 734.

WATT, J.K.: Multiple epiphyseal dysplasia; report of 4 cases. Brit. J. Surg. 39 (1951.1952) 533.

WAUGH, W.: Dysplasia Epiphysealis Multiplex in Three Sisters. J. Bone Jt. Surg. 34-B (1952) 82.

WEIL, S.: Die Systemerkrankungen der Wirbelsäule. In: Handbuch der Orthopädie. Bd. II, S. 381-389. Georg Thieme, Stuttgart 1958.

WILDE MANN, H.R.: Zur konstitutionellen Dysostosis enchondralis, insbesondere zur Pfaundler-Hurlerschen und Morquioschen Krankheit. Z. Kinderheilk. 66 (1949) 391.

WILDEMANN, H.R.: Beiträge zur Pfaundler-Hurlerschen Krankheit. Z. Kinderheilk. 7o (1951) 81.

WILDEMANN, H.R.: Zur konstitutionellen Dysostosis enchondralis. Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre. 31 (1952) 2o7.

WILDEMANN, H.R.: Ausgedehnte und allgemeine erblich bedingte Bildungs- und Wachstumsfehler des Knochengerüstes. Mschr. Kinderheilk. 1o2 (1954) 136.

WILDE, R.: Ein Beitrag zu dem Krankheitsbild der polytopen enchondralen Dysostosen, Typ Pfaundler-Hurler. Z. Orthop. 84 (1954) 77.

WOLF, H.G.: Zur Frage der Alder Anomalie der Leukozyten. Z. Kinderheilk. 75 (1954) 27.

Die Röntgenaufnahmen dieser Arbeit wurden in der Orthopädischen Klinik der Freien Universität Berlin "Oskar-Helene-Heim" hergestellt. Die Reproduktion auf Kleinbildfilm erfolgte mit Contax D. Objektiv: Biotar 1 : 1,5; f = 75 und Biotar 1 : 2; f = 58. Verwendetes Filmmaterial: KB 14 der Fa. Perutz - Fotowerke GmbH München.

Die Körperübersichtsaufnahmen wurden nach Fotografien des Oskar-Helene-Heims reproduziert.

Herrn Privatdozenten Dr. med. Fritz Hofmeister möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung herzlich danken.

Lebenslauf

Als Tochter des Baustoffgroßhändlers Willy Kinder und seiner Ehefrau Elli, geborene Buhlke, wurde ich am 11. August 1934 in Cottbus geboren. Von 1941 bis 1947 besuchte ich die Volksschule und anschließend den humanistischen Zweig der 6. Oberschule zu Cottbus. Im Juni 1953 legte ich die Reifeprüfung ab, wurde aber auf Grund meiner bürgerlichen Herkunft nicht zum Studium zugelassen. Ein Jahr arbeitete ich als Pflegerin im Städtischen Krankenhaus in Cottbus. Da auch während dieser Zeit meine wiederholten Bewerbungen zum Studium ohne Erfolg blieben, besuchte ich in Berlin-West zur Anerkennung meines Reifezeugnisses das dreizehnte Schuljahr am Goethe-Gymnasium in Berlin-Wilmersdorf und legte hier im August 1955 das Abitur ab.

Am 3. Oktober 1955 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert, bestand am 3o. April 1958 die ärztliche Vorprüfung und am 14. September 1961 das medizinische Staatsexamen.